

Данилов Д.С.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: взгляд через призму 30-летней истории

На основании анализа данных литературы впервые подробно систематизированы основные этапы создания и введения в клиническую практику антидепрессантов – ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). Описаны теоретические предпосылки для их появления. В историческом контексте проанализирована оценка эффективности терапии депрессии препаратами этой группы на этапе клинических испытаний и в постмаркетинговый период. Рассмотрены причины временного введения ограничений для их широкого использования. Представлены данные о создании новых представителей антидепрессантов – ИОЗСН.

Ключевые слова: антидепрессанты; ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; антидепрессанты «двойного» механизма действия; венлафаксин; милнаципран; дулоксетин; дезвенлафаксин; левомилнаципран; кловоксамин; сибутрамин; история психофармакологии; история психофармакотерапии.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов Д.С. Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: взгляд через призму 30-летней истории. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):4–12.

Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants: a look through the prism of their 30-year history Danilov D.S.

S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021

Based on the data available in the literature, the author has first systematized in detail the main stages of the design and clinical introduction of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) antidepressants. Theoretical prerequisites for their emergence are described. The evaluation of the efficiency of depression therapy with drugs of this group in clinical trials and post-marketing studies is analyzed in the historical context. The reasons for temporary restrictions on their wide use are considered. There are data on the design of novel representatives of SNRI antidepressants.

Key words: antidepressants; serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; dual-action antidepressants; venlafaxine; milnacipran; duloxetine; desvenlafaxine; levomilnacipran; clovoxamine; sibutramine; history of psychopharmacology; history of psychopharmacotherapy.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov; clinica2001@inbox.ru

For reference: Danilov D.S. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants: a look through the prism of their 30-year history. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):4–12.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-4-12

Эмпирическое установление в середине XX в. антидепрессивной активности имипрамина и изучение его нейрхимических эффектов привели к последовательному созданию антидепрессантов, действие которых объясняется угнетением обратного захвата моноаминов. Вслед за появлением трициклических антидепрессантов (50–60-е гг.), которые, кроме влияния на обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина, действуют на различные подтипы нейрорецепторов, последовательно целенаправленно были созданы: ингибиторы обратного захвата норадреналина (60-е гг.); ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (70-е гг.); ингибиторы обратного захвата серотонина (70-е гг.); ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН, 80-е гг.); антидепрессанты «трой-

ного» действия (наши дни), блокирующие обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина, но, в отличие от трициклических антидепрессантов, прямо не влияющие на нейрорецепторы (табл. 1). Эволюция различных групп ингибиторов обратного захвата моноаминов традиционно объясняется стремлением исследователей к созданию новых средств, выгодно отличающихся от своих предшественников теми или иными характеристиками клинической активности. Важную роль при этом, конечно, сыграла заинтересованность фармацевтических компаний.

В конце XX – начале XXI в. широко распространилось мнение о клиническом преимуществе двух групп ингибиторов обратного захвата моноаминов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ИОЗСН –

Таблица 1. *Этапы создания нейрохимических групп антидепрессантов, антидепрессивное действие которых объясняется исключительно ингибированием обратного захвата моноаминов*

Группа	Период создания	Представители
Ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, обладающие прямым средством ко многим типам нейрорецепторов, — трициклические антидепрессанты	50-е гг. XX в.	Имипрамин, кломипрамин, амитриптилин и др.
Ингибиторы обратного захвата норадреналина	60-е гг. XX в.	Ребоксетин ¹ , эдивоксетин ¹ , атомоксетин ²
Ингибиторы обратного захвата дофамина	60-е гг. XX в.	Аминептин ³
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина	70-е гг. XX в.	Бупропион ^{1,4}
Ингибиторы обратного захвата серотонина	70-е гг. XX в.	Флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и др.
ИОЗСН	80-е гг. XX в.	Венлафаксин, милнаципран, дулоксетин, дезвенлафаксин, левомилнаципран
Ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, лишённые других видов прямой нейрохимической активности ^{5,6}	Первое десятилетие XXI в. — настоящее время	Амитифадин ⁷

¹В России в настоящее время не используется. ²В России применяется для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. ³Создан компанией Servier и некоторое время применялся во Франции для лечения депрессии, но затем был запрещен из-за наблюдения случаев гепатотоксичности и злоупотребления, в настоящее время продолжается изучение его клинических эффектов. ⁴Ряд исследователей относит его к группе ингибиторов обратного захвата дофамина. ⁵В настоящее время активно разрабатываются новые представители этой группы антидепрессантов. ⁶Некоторые ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, например тезофензин, испытываются в качестве средств для лечения ожирения. ⁷В настоящее время проходит III фазу клинических испытаний при лечении депрессии.

перед другими группами антидепрессантов. Это привело к тому, что в XXI в. СИОЗС и ИОЗСН заняли прочные позиции в терапии депрессии и стали применяться гораздо чаще, чем антидепрессанты иных нейрохимических групп, хотя такая закономерность наблюдалась не повсеместно, например в Германии в 2004–2005 гг. внушительной части больных депрессией (около 25%) назначали гетероциклические антидепрессанты. Во многих клинических рекомендациях и фундаментальных руководствах СИОЗС и ИОЗСН были названы средствами первого ряда при лечении больных депрессией. В связи с этим представляет интерес анализ истории их введения в практику, изучения эффектов и появления предпосылок для дальнейших психофармакологических исследований. Такой исторический экскурс полезен не только с общепознавательных позиций, но и для лучшего понимания современного состояния терапии психических расстройств, а также в связи с тем опытом, который может быть из этой истории извлечен.

Создание первых представителей ИОЗСН

История создания ИОЗСН началась во второй половине 70-х гг. XX в. В этот период были получены данные о соединении DU23811 (кловоксамин) [1]. Оно было синтезировано в Нидерландах фармацевтической компанией Duphar. Оказалось, что кловоксамин оказывает антидепрессивное действие, и в конце 70-х гг. его стали называть «новым антидепрессантом» [1]. Клинические эффекты этого соединения объясняли способностью ингибировать обратный захват серотонина и норадреналина при отсутствии влияния на другие нейрохимические системы. Примерно в это же время Duphar синтезировала еще одно средство (DU23000), близкое по химической структуре к кловокса-

мину, которое в дальнейшем получило название «флувоксамин» [2]. Благодаря перечисленным достижениям Duphar в области психофармакологии в 1980 г. классификация антидепрессантов претерпела изменение в виде выделения новых для того периода групп — ИОЗСН (кловоксамин) и СИОЗС (флувоксамин). В начале 80-х гг. специалисты, изучавшие эффекты кловоксамина, поддержали точку зрения о перспективности создания новых антидепрессантов с инновационным «двойным» нейрохимическим механизмом действия. Хотя кловоксамин так и не был зарегистрирован в качестве лекарственного средства, его создание послужило толчком для дальнейшего развития фармакологии ИОЗСН.

Первые представители ИОЗСН, которые затем стали широко использоваться в клинической практике, — венлафаксин, милнаципран и дулоксетин — появились в результате целенаправленных исследований, проводившихся фармацевтическими компаниями. 80-е гг. XX в. отмечены активными поисками соединений, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и норадреналина, но лишённых способности воздействовать на различные подтипы нейрорецепторов. Такой поиск во многом определяла точка зрения известного нидерландского психиатра Н. van Praag [3] о том, что ИОЗСН могут быть более эффективными, чем антидепрессанты, влияющие на один из подтипов моноаминергической системы. Она обосновывалась тем, что одновременное воздействие на обратный захват серотонина и норадреналина будет способствовать более обширному влиянию на патогенетические механизмы депрессии, чем воздействие на обратный захват только моноамина. Таким образом, в тот период две теории патогенеза депрессии, сформулированные в 1965 г. американским психиатром J. Schildkraut (норадреналинергическая) и в 1969 г. советским

психофармакологом И.П. Лапиным (серотонинергическая), фактически были объединены в одну моноаминергическую теорию. Предполагалось, что терапия ИОЗСН будет так же эффективна, как терапия трициклическими антидепрессантами — ТЦА (за счет влияния на обратный захват двух моноаминов), и так же хорошо переноситься, как лечение СИОЗС (благодаря отсутствию прямого воздействия на различные нейрорецепторы). Это предположение представлялось важным, поскольку в то время уже распространялось мнение о том, что СИОЗС менее эффективны, чем ТЦА (особенно при тяжелых депрессиях), хотя переносятся гораздо лучше. Сочетание в механизме нейрорхимической активности ИОЗСН одновременного влияния на серотонинергическую и норадреналинергическую системы (в отличие от антидепрессантов, влияющих только на одну из них) и отсутствие прямого воздействия на моноаминергические нейромедиаторные системы (в отличие от ТЦА и некоторых других антидепрессантов, наделенных таким эффектом) определило то, что в конце 90-х гг. XX в. — начале XXI в. в классификациях психотропных средств ИОЗСН стали обозначать как антидепрессанты самого нового поколения, или «двойного» нейрорхимического действия.

В 80-е гг. XX в. примерно одновременно американская фармацевтическая компания Wyeth и французская Pierre Fabre создали средства Wy-45,030 и F2207. Результаты первых экспериментальных исследований их нейрорхимической активности и клинического действия были представлены в 1984–1985 гг. в периодической печати и на ежегодных собраниях авторитетных научных сообществ. Они свидетельствовали о том, что Wy-45,030 и F2207 ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина и проявляют антидепрессивную активность. Вскоре Wy-45,030 и F2207 получили названия «венлафаксин» и «милнаципран». В первой половине 90-х гг. появились сообщения о новом экспериментальном соединении LY248686, созданном американской фармацевтической компанией Eli Lilly [4]. В условиях эксперимента было установлено, что оно ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина [4]. LY248686 сразу стали рассматривать как потенциальный антидепрессант [4], получивший затем название «дулоксетин».

Прежде чем остановиться на изучении эффектов венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина, фармацевтические компании исследовали свойства многих экспериментальных соединений. Так, в 80-е гг. XX в. изучались эффекты Wy-45,881 (Wyeth), созданию милнаципрана предшествовали исследования активности ряда дериватов циклопропана (Pierre Fabre). В качестве возможных антидепрессантов, ингибирующих обратный захват моноаминов, рассматривались McN-5558, McN-5652-Z, тетрагидропиридин и другие экспериментальные соединения. В конце 80-х гг. до создания дулоксетина изучались эффекты соединения LY227942 — рацемической смеси двух энантиомеров (Eli Lilly) [4]. Оказалось, что правовращающий энантиомер LY248686 обладает несколько большей потенциальностью к переносчикам моноаминов, чем левовращающий LY248685 [4]. Поэтому LY248686 посчитали более перспективным, и на его основе был создан антидепрессант дулоксетин, а LY248685 тщательно изучать не стали.

В тот период Wyeth и Pierre Fabre не озадачились решением вопроса о рациональности выделения наиболее нейрорхимически активных оптических изомеров соедине-

ний Wy-45,030 и F2207, и венлафаксин и милнаципран были введены в практику в виде рацемических смесей их правовращающих (Wy-45,651, F2696) и левовращающих (Wy-45,655, F2695) стереоизомеров.

В 80–90-е гг. XX в. к группе ИОЗСН, кроме кловоксамина, венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина, часто относили сибутрамин. Первые сообщения о нем как о новом антидепрессанте (экспериментальное название — BTS-54524) были опубликованы английской фармацевтической компанией Boots во второй половине 80-х гг. Сразу было показано, что клинические эффекты сибутрамина реализуются благодаря ингибированию обратного захвата серотонина и норадреналина (и дофамина — слабо). В дальнейшем было установлено, что эффекты сибутрамина отчасти развиваются в результате нейрорхимической активности его основных метаболитов — BTS-54505 и BTS-54354 [5]. В начале 90-х гг. появились данные о значительной потере массы тела у больных ожирением, применявших сибутрамин, и внимание исследователей сосредоточилось на изучении этого терапевтического эффекта, а интерес к антидепрессивному действию сибутрамина угас. В 1997 г. в США и в 1999 г. в Европе сибутрамин был зарегистрирован в качестве средства, снижающего массу тела. Однако в 2010–2011 гг. из-за развития у некоторых больных сердечно-сосудистых осложнений его использование было запрещено. Тем не менее изучение эффектов сибутрамина продолжается, а в номенклатуре лекарственных средств он по-прежнему относится к группе ИОЗСН.

Оценка эффективности терапии депрессии в клинических испытаниях

Результаты клинических испытаний венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина показали, что они обладают антидепрессивным эффектом, хорошей переносимостью и высокой безопасностью. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), проведенных в 80–90-е гг. прошлого века, было установлено, что терапия венлафаксином и милнаципраном в большей степени, чем плацебо, ослабляет симптомы депрессии. Такие же данные были получены при испытаниях дулоксетина во второй половине 90-х гг. — начале первого десятилетия XXI в. Интересно, что в клинических испытаниях был показан дозозависимый эффект милнаципрана: с повышением дозы с 50 до 200 мг/сут его эффективность возрастает [6]. Оказалось, что эффективность милнаципрана в дозе 50 мг/сут не отличается от таковой плацебо, и лишь его применение в дозе ≥ 100 мг/сут сопровождается развитием клинически значимого эффекта. Этот факт отчасти объясняет возникшие разногласия в оценке степени выраженности антидепрессивного действия милнаципрана.

В большинстве клинических испытаний были получены данные о сопоставимой эффективности ИОЗСН и ТЦА и лучшей переносимости ИОЗСН. Однако результаты некоторых исследований все же свидетельствовали о том, что эффективность ИОЗСН ниже, чем ТЦА (в некоторых исследованиях это было связано с использованием низких доз ИОЗСН). Наиболее ярко это проявилось при оценке действия милнаципрана. Например, по данным E. Leinonen и соавт. [7], милнаципран в дозе 200 мг/сут менее эффективен, чем кломипрамин в дозе 150 мг/сут. Результаты двух других исследований показали, что милнаципран в дозе 50 мг/сут

не столь эффективен, как амитриптилин в дозе 150 мг/сут [6, 8]. Еще в одном исследовании установлено, что такая же выраженность терапевтического эффекта, которая наблюдается при применении амитриптилина в дозе 150 мг/сут, достигается и при использовании милнаципра, но только в дозе 200 мг/сут [6].

В клинических испытаниях при сравнении эффективности ИОЗСН и СИОЗС были получены противоречивые данные. Так, результаты одного исследования свидетельствовали о равной эффективности милнаципра в дозе 300 мг/сут и флувоксамина в дозе 200 мг/сут [9]. В другой работе было установлено, что эффективность милнаципра в дозе 100 мг/сут ниже таковой флуоксетина в дозе 20 мг/сут [10]. Результаты метаанализа, опубликованные за год до введения милнаципра в клиническую практику, показали, что этот ИОЗСН в дозе 100 мг/сут более эффективен, чем флуоксетин в дозе 20 мг/сут и флувоксамин в дозе 200 мг/сут [11]. Несмотря на противоречивость оценок эффективности терапии ИОЗСН и СИОЗС, результаты всех исследований свидетельствовали о том, что ИОЗСН переносятся так же хорошо, как и СИОЗС.

Таким образом, к моменту начала использования в клинической практике первых ИОЗСН результаты сравнения эффективности этих антидепрессантов и ТЦА или СИОЗС были скудными и противоречивыми. В 1998 г. в обзоре, посвященном милнаципру, высказывалось мнение, что, несмотря на появление новых поколений антидепрессантов (в том числе ИОЗСН), ТЦА все еще остаются средствами первого ряда при лечении депрессии [12]. При противопоказаниях к их применению рекомендовалось использовать антидепрессанты других групп с хорошо «задокументированными» эффективностью и переносимостью, к которым, по мнению авторов, ИОЗСН (на тот момент) не относились.

Регистрация государственными органами – регуляторами фармацевтического рынка и введение ограничений для использования

На основании данных, полученных в клинических испытаниях, в 1993 г. венлафаксин был зарегистрирован в качестве антидепрессанта государственными органами – регуляторами фармацевтического рынка западноевропейских стран и США. Милнаципан стал применяться для лечения депрессии в Западной Европе в 1997 г. [13]. Его использование в качестве антидепрессанта в США одобрено не было. Дулоксетин был официально разрешен для лечения депрессии в Западной Европе и США в 2004 г. Постепенно ИОЗСН начали завоевывать фармацевтические рынки других регионов. В 2006 г. милнаципан применялся уже в 34 странах. В 2009 г. он был зарегистрирован в США, но не как антидепрессант, а как средство для лечения фибромиалгии. В таком же качестве он стал использоваться в Австралии [14].

В настоящее время в России группа ИОЗСН представлена тремя антидепрессантами – венлафаксином, милнаципаном и дулоксетином. К сожалению, отечественные специалисты смогли познакомиться с клиническими эффектами ИОЗСН позже (особенно в случае венлафаксина), чем психиатры Западной Европы и США. Первым ИОЗСН, доступным для использования в нашей стране, стал оригинальный препарат милнаципра, производимый Pierre Fabre. Он был зарегистрирован в России в 2000 г. Тогда же коллектив сотрудников НМИЦ психиатрии и наркологии

им. В.П. Сербского, Научного центра психического здоровья, Московского НИИ психиатрии и кафедры психиатрии с курсом психофармакологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова представил результаты первого открытого исследования эффективности милнаципра при лечении депрессии в России [15, 16].

Путь венлафаксина в России был более тернистым. Он стал применяться только в 2005 г. в виде генерика, производимого венгерской фармацевтической компанией Egis [17]. Годом позже отечественные специалисты начали использовать генерический препарат венлафаксина ирландской фармацевтической компании Actavis [18]. Первое мультицентровое исследование эффективности венлафаксина было проведено в России в 2006 г., в нем участвовали исследователи из 21 психиатрического учреждения [19].

Оригинальный препарат дулоксетина был разрешен для применения в России одновременно с одобрением его применения в Западной Европе и США – в 2004 г. Одно из первых отечественных исследований эффективности дулоксетина при депрессии было проведено в Московском НИИ психиатрии профессором О.П. Вертоградовой и научным сотрудником О.В. Моисейчевой в 2006–2009 гг. [20].

После начала использования ИОЗСН в клинической практике произошел еще ряд событий, связанных с официальным ограничением широкого применения некоторых представителей этой группы. К началу XXI в. стало известно, что использование венлафаксина у некоторых больных сопровождается развитием сердечно-сосудистых осложнений – артериальной гипертензии (АГ) и аритмий [21]. В связи с этим в середине первого десятилетия XXI в. органы-регуляторы фармацевтического рынка некоторых стран, в частности Великобритании, внесли изменения в инструкцию по применению венлафаксина, обозначив, что терапия этим препаратом противопоказана пациентам с гипертонической болезнью, заболеваниями сердца и электролитными нарушениями [22]. Однако уже через несколько лет, после более тщательного изучения связи между приемом венлафаксина и развитием сердечно-сосудистых осложнений, эти ограничения были смягчены. Среди противопоказаний к использованию венлафаксина остались только неконтролируемая АГ и высокий риск развития аритмий [22]. В начале XXI в. активно обсуждалась проблема высокой летальности, связанной с передозировкой венлафаксина [21].

К концу первого десятилетия XXI в. были получены доказательства того, что риск развития смертельно опасных последствий при применении венлафаксина не так высок, как предполагали ранее [22, 23]. Несмотря на это, в некоторых странах, в частности в Великобритании, венлафаксин является всего лишь антидепрессантом второго ряда. Его применение было рекомендовано при неэффективности, как считалось, более безопасных средств (прежде всего СИОЗС). В некоторых локальных клинических рекомендациях, например в Новой Зеландии, венлафаксин и вовсе был отнесен к антидепрессантам третьего ряда [21, 24, 25].

В начале XXI в. был введен ряд ограничений для широкого использования ИОЗСН из-за появления данных о повышенном риске суицида при такой терапии. Впрочем, обсуждение этой проблемы не стало уникальным для ИОЗСН, поскольку в различные периоды эта дискуссия коснулась представителей многих других групп антидепрес-

сантов (например, СИОЗС). В августе 2003 г. Wyeth предупредила, что лечение венлафаксином детей и подростков младше 18 лет чаще усиливает суицидальные мысли и враждебность по сравнению с плацебо. В 2004 г. о такой взаимосвязи сообщили органы-регуляторы фармацевтического рынка, например Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). В 2006 г. это предупреждение было распространено на больных в возрасте 18–26 лет. Во второй половине первого десятилетия XXI в. появились данные о том, что взрослые больные депрессией, лечившиеся венлафаксином, чаще предпринимали попытку суицида, чем пациенты, принимавшие СИОЗС [26, 27]. Однако исследователи отметили, что такая закономерность могла быть связана с тем, что психическое состояние этих больных изначально было более тяжелым, чем пациентов, которые принимали СИОЗС [26, 27]. В исследованиях последующих лет не выявлено связи между повышенным риском суицида и применением венлафаксина у взрослых, а, напротив, показано ослабление проявлений суицидального поведения по мере нивелирования симптомов депрессии.

История изучения риска суицидального поведения при применении милнаципрана и дулоксетина менее богата событиями. В 2009 г. в одном из зарубежных изданий А.С. Аведисова и другие сотрудники НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского опубликовали результаты первого исследования зависимости между риском суицидального поведения и применением милнаципрана [28]. Авторы не выявили повышения риска суицида при лечении этим ИОЗСН, а, напротив, показали, что по мере развития антидепрессивного эффекта происходит ослабление проявлений суицидального поведения. Результаты этого российского исследования вскоре получили международное признание [29]. В метаанализе РКИ, посвященных изучению клинических эффектов дулоксетина, также не выявлено связи между его приемом и повышением риска суицида [30].

Изучение эффективности терапии депрессии на постмаркетинговом этапе

После начала использования ИОЗСН в клинической практике продолжалось изучение особенностей их клинического действия. Проводились новые РКИ, их результаты, наряду с прежними данными, анализировались в обобщающих статистических исследованиях (метаанализы, систематические обзоры), публиковались аналитические обзоры. В это время широко распространилось мнение, что применение ИОЗСН так же эффективно, как и ТЦА. Данные сравнения эффективности терапии ИОЗСН и СИОЗС были более противоречивыми. В большей части обобщающих статистических исследований было показано, что по эффективности ИОЗСН превосходят СИОЗС. Однако результаты некоторых обобщающих статистических исследований свидетельствовали о том, что лечение ИОЗСН и СИОЗС оказывает одинаковое действие [31, 32]. Эти данные фактически развенчивали гипотезу о том, что антидепрессанты, воздействующие на несколько нейромедиаторных систем, априорно должны быть более эффективны, чем антидепрессанты, влияющие на одну нейромедиаторную систему.

Анализ исторических данных свидетельствует не только о противоречивости сравнительных оценок эффективности ИОЗСН и СИОЗС, но и о бурной дискуссии, разгорев-

шейся по этому вопросу, что ярко иллюстрирует проблему заинтересованности фармацевтических компаний в получении необходимых им результатов. В 2001 г. *British Journal Psychiatry* опубликовал результаты метаанализа, которые показали большую эффективность (по частоте достижения состояния ремиссии) венлафаксина (в дозе >75 мг/сут), чем СИОЗС [33]. Все РКИ, включенные в него, были проведены при поддержке Wyeth. В 2004 г. в этом же издании появился критический комментарий специалиста из калифорнийского университета Н. Kavirajan [34]. Автор, отмечая, что результаты метаанализа получили широкую известность, доказывал, что их нельзя считать корректными из-за методических недочетов, допущенных при его проведении. В 2006 г. данные метаанализа, проведенного при поддержке датской фармацевтической компании Lundbeck, продемонстрировали, что применение самого последнего представителя СИОЗС — эсциталопрама — так же эффективно (степень ослабления депрессивной симптоматики, частота достижения уровня «респонса» и состояния ремиссии), как и использование венлафаксина [35]. Примечательно, что в начале XXI в. в ходе опроса большинство французских психиатров-практиков высказали мнение о том, что эффективность венлафаксина и милнаципрана (в рекомендованных для использования дозах) ниже, чем ТЦА и некоторых СИОЗС [36]. В 2013 г. известный американский психофармаколог S. Stahl в одном из последних изданий руководства по психофармакологии указал на противоречивость сравнительных оценок эффективности терапии ИОЗСН и СИОЗС.

Описанные разногласия могли бы быть разрешены (как это иногда происходит) с помощью оценки эффективности терапии ИОЗСН и терапии ТЦА или СИОЗС в независимых (как принято считать) систематических Кокрейновских обзорах. Результаты таких обзоров, посвященных сравнению милнаципрана, дулоксетина с СИОЗС или ТЦА при купирующей терапии депрессии, были представлены в 2009 и 2012 гг. Их авторы пришли к заключению, что на момент подведения итогов не существовало убедительных доказательств того, что по эффективности терапия милнаципраном или дулоксетином «превосходит, уступает или аналогична» терапии другими антидепрессантами. Также авторы сделали вывод, что многие исследования были проведены при финансовой поддержке компаний — производителей ИОЗСН [13, 37]. При анализе эффективности милнаципрана авторы обзора [13] обратили особое внимание на финансовую поддержку, которая была оказана при проведении некоторых метаанализов компанией-производителем [38]. Примечательно, что авторы другого систематического обзора не смогли отобрать для анализа ни одного качественного РКИ, сравнивающего эффективность терапии дулоксетином с таковой ТЦА. Результаты обзора, посвященного сравнению эффективности венлафаксина и СИОЗС, до сих пор не представлены, хотя в 2007 г. был опубликован протокол такого обобщающего статистического исследования [39].

Различия в оценках эффективности ИОЗСН и других антидепрессантов объясняются разными причинами, в частности использованием в РКИ разных методик, разных доз антидепрессантов. В связи с этим показателен спор об эффективности разных доз милнаципрана, описанный в 2005 г. М.Ю. Дробижевым [36]: терапия милнаципраном в дозе до 100 мг/сут хорошо переносится, но ее эффективность сравнительно невысока, при использовании дозы >100 мг/сут

эффективность лечения значительно возрастает, но ухудшается его переносимость. Высказывалось мнение, что при тяжелых депрессиях сравниться по эффективности с ТЦА может только терапия высокими дозами милнаципрана. В некоторых исследованиях даже изучалась эффективность использования милнаципрана в дозах, значительно превышающих максимально рекомендованные (для формы немедленного высвобождения — 375 мг/сут, для формы замедленного высвобождения — 225 мг/сут) — 400–600 мг/сут. В связи с этим примечательно, что в инструкциях по применению некоторые компании-производители, вольно или невольно, но не приводят максимально допустимую суточную дозу милнаципрана, а указывают, что его «средняя доза составляет 100 мг/сут».

Попытки разграничения показаний при лечении депрессии и появление представления о недостаточной эффективности терапии

После одобрения использования ИОЗСН в клинической практике предпринимались попытки разграничить показания для их применения при лечении депрессии посредством определения особенностей профиля их антидепрессивной, нейрохимической и фармакокинетической активности. Например, в первом десятилетии XXI в. некоторые российские исследователи указывали на возможность отнесения милнаципрана к стимулирующим, венлафаксина к сбалансированным, а дулоксетина к седативным антидепрессантам [36]. Несмотря на подтверждение этих данных в новых обсервационных исследованиях (например, в 2015 г. Г.П. Пантелева и другие сотрудники Научного центра психического здоровья продемонстрировали сбалансированность действия венлафаксина) [40], их пока нельзя считать высоконадежными с точки зрения доказательной медицины.

В основе другого подхода к дифференцированному применению ИОЗСН лежит представление о различии их сродства к белкам — переносчикам серотонина и норадреналина. В первом десятилетии XXI в. было выдвинуто предположение о целесообразности применения ИОЗСН с высоким сродством к белку — переносчику норадреналина (милнаципран) при депрессиях, в клинической картине которых ярко проявляются симптомы, связанные, по некоторым данным, с гипофункцией норадреналинергической системы (ослабление внимания, снижение памяти, моторная заторможенность), а ИОЗСН с более высоким сродством к белку-переносчику серотонина (венлафаксин, дулоксетин) при депрессиях с преобладанием симптомов, развитие которых объясняется гипофункцией серотонинергической системы (тревога, нарушение аппетита, навязчивости). Рациональность такого дифференцированного выбора терапии разными ИОЗСН основывалась на теории, выдвинутой во второй половине 90-х гг. XX в. исследователями из Великобритании D. Nealy и T. McMonagle [41], которые опирались на более ранние работы известного американского психиатра C.R. Cloninger [42] и H. van Praag [43]. D. Nealy и T. McMonagle предположили, что различные симптомы депрессии ассоциированы с нарушениями в разных звеньях моноаминергической системы — серотониновом, норадреналиновом или дофаминовом [41]. В первом десятилетии XXI в. представления о взаимосвязи разных симптомов, входящих в состав депрессивного синдрома, с нарушениями в

различных подтипах моноаминергической системы были еще раз систематизированы. Такая систематизация, представленная, например, профессором из Великобритании D. Nutt [44], способствовала дальнейшему развитию гипотезы о зависимости индивидуальной эффективности разных ИОЗСН от особенностей их нейрохимической активности, что нашло подтверждение в том числе при изучении клинических эффектов нового ИОЗСН с выраженной норадреналинергической активностью левомилнаципрана [14].

Несмотря на существование данных об особенностях антидепрессивного действия разных ИОЗСН, в XX в. — первом десятилетии XXI в. так и не было решено, различаются ли они по силе общего антидепрессивного эффекта. В 2009 г. американский профессор R. Shelton указывал на фактическое отсутствие исследований, посвященных прямому сравнению эффективности разных ИОЗСН. Примечательно, что подобная ситуация была характерна не только для ИОЗСН, но и для других психотропных средств одной группы. О причинах этого явления можно только догадываться. Возможно, объяснение кроется в сознательном устранивании фармацевтических компаний от проведения подобного сравнения. Во втором десятилетии XXI в. отсутствие исследований, посвященных прямому сравнению эффективности разных ИОЗСН, отчасти было компенсировано. В 2010 г. были представлены данные о сопоставимости результатов лечения венлафаксином и милнаципраном, полученные в двух сравнительных исследованиях их эффективности [45, 46]. Однако в дальнейшем, судя по данным Pubmed, прямых сравнительных исследований эффективности разных ИОЗСН при лечении депрессии больше не проводилось.

Накопленный к настоящему времени опыт использования ИОЗСН показал, что, к сожалению, их создание не привело к революционному прорыву в лечении депрессии. Довольно быстро стало очевидным, что у части больных, несмотря на хорошую переносимость, ИОЗСН недостаточно эффективны. Например, в начале XXI в. приводились данные о низкой эффективности милнаципрана у трети больных депрессией и предпринимались попытки улучшения результатов лечения ИОЗСН с помощью их сочетания с другими лекарственными средствами — миртазапином (такую комбинацию некоторые исследователи образно называют «калифорнийское ракетное топливо»), ингибиторами обратного захвата норадреналина и дофамина, атипичными нейрорептиками, солями лития, пиндололом и др. Отчасти недостаточная эффективность терапии ИОЗСН привела к тому, что в надежде на ее повышение исследователи начали поиск новых моноаминергических антидепрессантов, в том числе «тройного» действия.

Создание новых ИОЗСН

В настоящее время в России используется всего три ИОЗСН (венлафаксин, милнаципран и дулоксетин), поэтому среди отечественных психиатров распространено представление о сравнительной малочисленности этой группы антидепрессантов. Однако в зарубежной клинической практике применяются новые ИОЗСН.

Активное изучение фармакокинетики венлафаксина привело к тому, что в конце XX в. исследователями из компании Wyeth (M. Husbands и др.) были открыты его метаболиты [47]. При изучении их нейрохимической активности

было установлено, что основной метаболит венлафаксина (О-дезметилвенлафаксин) схож с родительской молекулой по силе влияния на обратный захват серотонина и норадреналина. Это соединение получило экспериментальное название Wy-45,233 [48]. Использование активного метаболита венлафаксина позволяло: 1) снизить риск фармакокинетического лекарственного взаимодействия, в том числе потому, что дезметилвенлафаксин не подвергается метаболизму в печени и слабо ингибирует ферменты системы цитохрома P450; 2) сделать более удобным, чем при применении венлафаксина, индивидуальный подбор дозы (из-за отсутствия образования активных метаболитов и более быстрого достижения равновесной концентрации). Положительные результаты исследований нейрхимической активности, фармакокинетики и клинических эффектов дезметилвенлафаксина послужили основанием для его одобрения (международное название «дезвенлафаксин») в 2008 г. в США, а годом позже и в Канаде для лечения депрессии (сразу была создана форма с замедленным высвобождением для приема 1 раз в сутки). Деэвенлафаксин стал третьим представителем ИОЗСН, разрешенным для применения в Северной Америке. В настоящее время препарат используется более чем в 30 странах. Данные метаанализа, представленные в 2017 г. канадскими психиатрами, показали, что эффективность дезвенлафаксина и венлафаксина сопоставима [49]. Wyeth подала заявку на регистрацию дезвенлафаксина в Европе. Однако его применение в Европейском Союзе не одобрено, поскольку соотношение «польза/риск» было оценено европейскими экспертами как неблагоприятное. Основная полемика разгорелась вокруг оптимального дозирования дезвенлафаксина [50]: в дозах от 100 до 400 мг/сут препарат был эффективен, но вызывал развитие выраженных неспецифических побочных реакций (например, тошноты), а в дозах от 50 до 100 мг/сут переносился хорошо, но эффективность была неотчетливой и подтверждалась не во всех РКИ. Несмотря на эти данные, в настоящее время в США используются несколько форм дезвенлафаксина для перорального приема. Во втором десятилетии XXI в. были приняты попытки химической модификации молекулы дезвенлафаксина для создания пролекарства с целью повышения липофильности, а значит, и биодоступности и силы влияния на нейрхимические процессы в головном мозге.

В начале XXI в. Pierre Fabre приступила к экспериментальному изучению эффектов левомилнаципрана, считая его энантиомером милнаципрана с наибольшей нейрхимической активностью (исследователи ссылались на «неопубликованные исторические данные») [14]. Эти «исторические данные» были подтверждены результатами новых исследований, проведенных Pierre Fabre [14]. Совместно с американской фармацевтической компанией Forest Laboratories (которой принадлежали права на товарный знак милнаципрана, используемого в США для лечения фибромиалгии) Pierre Fabre приступила к клиническим испытаниям левомилнаципрана. Была создана форма с замедленным высвобождением для приема 1 раз в сутки. В большинстве первых РКИ (в том числе III фазы клинических испытаний) различных доз левомилнаципрана, проведенных в Европе и США в 2006–2012 гг., показаны его высокая эффективность и хорошая переносимость при депрессии по сравнению с плацебо, хотя в некоторых РКИ таких различий не выявлено. Левомилнаципран был зарегистрирован в

качестве антидепрессанта в США в 2013 г. и в Канаде в 2015 г. (в настоящее время в Канаде он рассматривается в качестве препарата второго ряда из-за отсутствия данных об эффективности при предотвращении рецидивов депрессии), но не был разрешен для применения в Европе. После этих событий Pierre Fabre, Forest Laboratories и Allergan (дистрибьютор левомилнаципрана) поддержали выполнение систематических обзоров, метаанализов и *post hoc*-анализов. Их результаты подтвердили эффективность левомилнаципрана при депрессии. В настоящее время зарубежные исследователи уделяют левомилнаципрану столь же пристальное внимание, как и антидепрессантам других нейрхимических групп, введенных в практику в последние 5 лет (например, виландон и вортиоксетин).

Наряду с созданием дезвенлафаксина и левомилнаципрана, являющихся метаболитом и стереоизомером известных до этого антидепрессантов, предпринимались попытки синтеза совершенно новых ИОЗСН. В 2001 г. сотрудники французской фармацевтической компании Servier опубликовали результаты исследования эффектов новой молекулы «двойного» действия S33005, которая оказалась более нейрхимически активной, чем венлафаксин и кломипрамин. В 2007 г. исследователи из Университета Осло синтезировали производные милнаципрана, некоторые из них одновременно активно блокировали обратный захват трех нейромедиаторов — серотонина, норадреналина и дофамина. Тогда же соединения, близкие по химической структуре к милнаципрану, но в большей степени блокирующие обратный захват серотонина и норадреналина, были получены американской фармацевтической компанией Neurocrine Bioscience.

Одновременно с созданием новых ИОЗСН (дезвенлафаксин, левомилнаципран, экспериментальные средства) и соединений, близких к ИОЗСН по химической структуре, но обладающих другими нейрхимическими свойствами (блокада NMDA-рецепторов), проводился поиск их новых лекарственных форм. В 90-е гг. XX в. Wyeth зарегистрировала пролонгированную пероральную форму венлафаксина, разработанную для снижения частоты приема этого антидепрессанта и ослабления выраженности неспецифических побочных эффектов терапии. В 1997 г. препарат был одобрен в США. Венлафаксин пролонгированного действия был разрешен для применения в Европе. Некоторые исследователи указывали, что пролонгированная форма венлафаксина, предложенная Wyeth, имела недостатки. Поэтому поиск возможностей для создания новых пероральных пролонгированных форм венлафаксина продолжается. Во втором десятилетии XXI в. предпринимались попытки синтеза пролонгированных пероральных форм милнаципрана и новых пролонгированных форм дезвенлафаксина. Активно изучались эффективность и переносимость терапии венлафаксином и милнаципраном при альтернативных непероральных способах их введения, в том числе для улучшения биодоступности.

Заключение

Современная психиатрия располагает большим арсеналом антидепрессантов, различающихся по нейрхимической и клинической активности. ИОЗСН заняли среди них прочное положение и в настоящее время очень популярны при лечении депрессии. Экспериментальное исследование

Таблица 2. Этапы создания отдельных антидепрессантов из группы ИОЗСН, использующихся в клинической практике

Антидепрессант, страна и компания-создатель	Год первых упоминаний в научной периодической печати	Год начала применения в Европе	Год начала применения в США	Год начала применения в России
Венлафаксин, США, Wyeth	1985	1993	1993	2005
Милнаципран, Франция, Pierre Fabre	1985	1997	2009 ¹	2000
Дулоксетин, США, Eli Lilly	1993	2004	2004	2004
Дезвенлафаксин, США, Wyeth	1991	Не разрешен	2008	Не разрешен
Левомилнаципран, Франция и США, Pierre Fabre и Forest Laboratories	2010	Не разрешен	2013	Не разрешен

¹Разрешен только для лечения фибромиалгии.

дование эффектов этой группы антидепрессантов продолжается три десятилетия, а применение их в клинической практике – 25 лет. В процессе создания ИОЗСН стоит отметить ряд важных периодов: теоретическое обоснование для разработки антидепрессантов «двойного» действия, синтез и быстрое введение в практику их первых представителей и появление надежды на достижение новых результатов в терапии депрессии, неоднозначность оценок эффективности лечения на постмаркетинговом этапе исследований. Вместе с тем при оценке клинических эффектов и одобрении препаратов для применения региональными (Европа или Северная Америка) органами – регуляторами фармацевтического рынка отчетливо проявился конфликт интересов.

Выводы, которые были сделаны из истории изучения эффектов ИОЗСН, отчасти стимулировали исследователей к созданию нового поколения антидепрессантов «тройного» действия, одновременно ингибирующих обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина и не влияющих на другие нейромедиаторные системы. Хотя в России в настоящее время используется всего три ИОЗСН, анализ показывает, что эта группа антидепрессантов более многочисленна (табл. 2). К сожалению, в нашей стране не создано ни одного антидепрессанта из группы ИОЗСН, впрочем, как и представителей психотропных средств других групп, которые появились в клинической практике в последние десятилетия за рубежом. Остается надеяться, что такие возможности появятся у отечественных психофармакологов в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Claassen V, Boschman TA, Dhasmana KM, et al. Pharmacology of clovoxamine, a new non-tricyclic antidepressant. *Arzneimittelforschung*. 1978;28(10):1756-66.
2. De Bree H. Gas chromatographic determination of clovoxamine fumarate (DU 23811) in plasma. Unpublished Report no. 56630/30 Philips-Duphar B.V. 1976 b.
3. Van Praag HM. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression. *Psychopharmacol Bull*. 1984 Summer;20(3):599-602.
4. Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA, et al. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology*. 1993 Jan;8(1):23-33.
5. Scott G, Luscombe GP, Mason R. The effects of BTS 54,505, a metabolite of sibutramine, on monoamine and excitatory amino acid-evoked responses in the rat dorsolateral geniculate nucleus in vivo. *Br J Pharmacol*. 1994 Jan;111(1):97-102.
6. Von Frenckell R, Ansseau M, Serre C, Sutet P. Pooling two controlled comparisons of milnacipran (F2207) and amitriptyline in endogenous inpatients. A new approach in dose ranging studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 1990 Jan;5(1):49-56.
7. Leinonen E, Lepola U, Koponen H, et al. Long-term efficacy and safety of milnacipran compared to clomipramine in patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Dec;96(6):497-504.
8. Ansseau M, von Frenckell R, Mertens C, et al. Controlled comparison of two doses of milnacipran (F 2207) and amitriptyline in major depressive inpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;98(2):163-8.
9. Ansseau M, Von Frenckell R, Geard MA, et al. Interest of a loading dose of milnacipran in endogenous depressive inpatients. Comparison with the standard regimen and with fluvoxamine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1991 May;1(2):113-21.
10. Ansseau M, Papart P, Troisfontaines B, et al. Controlled comparison of milnacipran and fluoxetine in major depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Feb;114(1):131-7.
11. Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, et al. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996 Sep;11 Suppl 4:41-6.
12. Milnacipran: new preparation. Tricyclics remain first-line antidepressants. *Prescrire Int*. 1998 Apr;7(34):51-3.
13. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, et al. Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD006529. doi: 10.1002/14651858.CD006529.pub2.
14. Auclair AL, Martel JC, Assie MB, et al. Levomilnacipran (F2695), a norepinephrine-preferring SNRI: profile in vitro and in models of depression and anxiety. *Neuropharmacology*. 2013 Jul;70:338-47. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.02.024. Epub 2013 Mar 13.
15. Аведисова АС, Александровский ЮА, Ильина НА и др. Иксел (милнаципран): обобщенные результаты клинического изучения селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) в России. Психиатрия и психофармакотерапия. 2000;2(4):111-4. [Avedisova AS, Aleksandrovsii YuA, Il'ina NA, et al. Ixel (milnacipran): summarized the results of a clinical study of a selective reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine (CISSN) in Russia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2000;2(4):111-4. (In Russ.)].
16. Музыченко АП, Морозов ПВ, Каргальцев ДА, Цыпин ДЛ. Иксел в клинической практике. Психиатрия и психофармакотера-

- пия. 2000;2(3):81-5. [Muzychenko AP, Morozov PV, Kargal'tsev DA, Tsypin DL. Ixel in clinical practice. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2000;2(3):81-5. (In Russ.)].
17. Аведисова АС. Венлафаксин (велаксин): результаты международных исследований антидепрессанта III поколения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006;8(2):33-8. [Avedisova AS. Venlafaxine (velaxin): the results of international studies of antidepressant of III generation. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2006;8(2):33-8. (In Russ.)].
18. Иванов МВ, Банщиков ФР, Кильдеев ВВ. Опыт применения эфевелона при лечении тревожно-депрессивных расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006;8(6):24-7. [Ivanov MV, Bانشchikov FR, Kil'deev VV. Experience of application efvelone in the treatment of anxiety and depressive disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2006;8(6):24-7. (In Russ.)].
19. Краснов ВН, Крюков ВВ. Велаксин® (венлафаксин) в современной терапии депрессий: результаты первого российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности. Психиатрия и психофармакотерапия. 2007;9(4):29-32. [Krasnov VN, Kryukov VV. Velaxin (venlafaxin) in modern depression therapy: results of the first Russian multicenter efficacy and safety study. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2007;9(4):29-32. (In Russ.)].
20. Вертоградова ОП, Моисейчева ОВ. Особенности динамики депрессии при лечении симбалтой. Социальная и клиническая психиатрия. 2009;19(4):42-6. [Vertogradova OP, Moiseicheva OV. Features of the dynamics of depression in the treatment with simbalta. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2009;19(4):42-6. (In Russ.)].
21. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;64(2):192-7. Epub 2007 Feb 12.
22. Martinez C, Assimes TL, Mines D, et al. Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. *BMJ*. 2010 Feb 5;340:c249. doi: 10.1136/bmj.c249.
23. Isbister GK. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 May;67(5):572-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03382.x. Epub 2009 Feb 2.
24. Taylor D, Lenox-Smith A, Bradley A. A review of the suitability of duloxetine and venlafaxine for use in patients with depression in primary care with a focus on cardiovascular safety, suicide and mortality due to antidepressant overdose. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013 Jun;3(3):151-61. doi: 10.1177/2045125312472890.
25. Lessing C, Ashton T, Davis P. An Evaluation of health service impacts consequent to switching from brand to generic venlafaxine in New Zealand under conditions of price neutrality. *Value Health*. 2015 Jul;18(5):646-54. doi: 10.1016/j.jval.2015.02.020. Epub 2015 Jul 22.
26. Rubino A, Roskell N, Tennis P, et al. Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study. *BMJ*. 2007 Feb 3;334(7587):242. Epub 2006 Dec 12.
27. Chan AN, Gunja N, Ryan CJ. A comparison of venlafaxine and SSRIs in deliberate self-poisoning. *J Med Toxicol*. 2010 Jun;6(2):116-21. doi: 10.1007/s13181-010-0013-x.
28. Avedisova A, Borodin V, Zakharova K, Aldushin A. Effect of milnacipran on suicidality in patients with mild to moderate depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:415-20. Epub 2009 Aug 20.
29. Courtret P. Suicidality: risk factors and the effects of antidepressants. The example of parallel reduction of suicidality and other depressive symptoms during treatment with the SNRI, milnacipran. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Sep 7;6:3-8. doi: 10.2147/NDT.S11774.
30. Acharya N, Rosen AS, Polzer JP, et al. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Dec;26(6):587-94.
31. Delini-Stula A. Milnacipran: an antidepressant with dual selectivity of action on noradrenaline and serotonin uptake. *Hum Psychopharmacol*. 2000 Jun;15(4):255-260.
32. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 Jan;17(1):32-6. Epub 2006 Jun 8.
33. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. 2001 Mar;178:234-41.
34. Kavirajan H. Venlafaxine and SSRI remission data revisited. *Br J Psychiatry*. 2004 May;184:452-3.
35. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2006 Mar;31(2):122-31.
36. Дробижев МЮ. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Больше различий, чем сходства. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005;7(4):217-23. [Drobizhev MYu. Selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors. More differences than similarities. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2005;7(4):217-23. (In Russ.)].
37. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD006533. doi: 10.1002/14651858.CD006533.pub2.
38. Puech A, Montgomery SA, Prost JF, et al. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997 Mar;12(2):99-108.
39. Cipriani A, Signoretti A, Furukawa TA, et al. Venlafaxine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2). pii: CD006530.
40. Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Юматова ПЕ. Лечение эндогенных депрессий венлафаксином: клинически ориентированные показания к назначению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(2):43-51. [Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Yumatova PE. Treatment of endogenous depression with venlafaxine: clinical effect, tolerability and personalized indications. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):43-51. (In Russ.)].
41. Healy D, McMonagle T. The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. *J Psychopharmacol*. 1997;11(4 Suppl):S25-31.
42. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev*. 1986 Autumn;4(3):167-226.
43. Van Praag H. Make-believes in psychiatry or the perils of progress (1st edition). New York: Brunner/Mazel Publishers; 1992. 320 p.
44. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl E1:4-7.
45. Olie JP, Gourion D, Montagne A, et al. Milnacipran and venlafaxine at flexible doses (up to 200 mg/day) in the outpatient treatment of adults with moderate-to-severe major depressive disorder: a 24-week randomized, double-blind exploratory study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Apr 7;6:71-9.
46. Mansuy L. Antidepressant therapy with milnacipran and venlafaxine. *Neuropsychiatric Disease Treatment*. 2010;6(Suppl 1):17-22.
47. Wang CP, Howell SR, Scatina J, Sisenwine SF. The disposition of venlafaxine enantiomers in dogs, rats, and humans receiving venlafaxine. *Chirality*. 1992;4(2):84-90.
48. Muth FA, Moyer JA, Haskins JT, et al. Biochemical, neurophysiological and behavioral effects of WY 45, 233, its enantiomers, and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine. *Drug Dev Res*. 1991;23:191-9.
49. Poitras V, Visintini S. Desvenlafaxine versus venlafaxine for the treatment of adult patients with major depressive disorder: a review of the comparative clinical and cost-effectiveness. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017.
50. Lourenco MT, Kennedy SH. Desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:127-36. Epub 2009 Apr 8.

Поступила 8.09.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.