

## АНТИДЕПРЕССАНТЫ – ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА: 30-ЛЕТНЯЯ ИСТОРИЯ

Д.С. Данилов

*Клиника психиатрии им. С.С.Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России*

Эмпирическое установление в 50-е годы XX века антидепрессивной активности имипрамина и изучение его нейрхимических эффектов привело к последовательному созданию антидепрессантов, клиническое действие которых объясняется влиянием на обратный захват моноаминов. В 60-е годы в клиническую практику была введена обширная группа трициклических антидепрессантов (ТЦА), неселективно блокирующих обратный захват моноаминов и обладающих аффинитетом к различным нейрорецепторам. Дальнейшая история психофармакологии ингибиторов обратного захвата моноаминов развивалась по пути создания средств, блокирующих обратный захват моноаминов, но не обладающих прямым сродством к нейрорецепторам. В 60-е годы свою историю начала немногочисленная группа селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина, первый представитель которых был одобрен для применения в 90-е годы<sup>1</sup>. В 70-е годы появились полуселективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина, которые в настоящее время представлены единственным антидепрессантом<sup>2</sup>. В 70-е годы были созданы первые представители селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – группы, которая в дальнейшем стала такой же многочисленной, как ТЦА. В последнем десятилетии XX века и в первом десятилетии XXI века в клиническую практику были введены антидепрессанты полуселективного «двойного» действия или ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), основными представителями которых являются венлафаксин, милнаципран и дулоксетин. В настоящее время разрабатываются антидепрессанты одновременно, как ТЦА, блокирующие обратный

захват серотонина, норадреналина и дофамина, но, в отличие от ТЦА, не обладающие прямым сродством к нейрорецепторам.

Распространение мнения о преимуществах эффектов двух групп ингибиторов обратного захвата моноаминов – СИОЗС и ИОЗСН – над эффектами других антидепрессантов привело к тому, что в XXI веке они заняли прочные позиции при выборе терапии депрессии (большого депрессивного расстройства) и других психических заболеваний. По многим оценкам СИОЗС и ИОЗСН применяются психиатрами гораздо чаще, чем представители всех других нейрхимических групп антидепрессантов [23, 40, 74]. Например, в 2005 году в Европейском Союзе венлафаксин занимал первое место на рынке продаж (более 20%) среди всех других антидепрессантов [13]. В 2013 году указывалось, что объем продаж венлафаксина в США составляет 3,7 млрд. долларов в год [10]. Во многих клинических рекомендациях и фундаментальных руководствах СИОЗС и ИОЗСН были отнесены к средствам первого ряда при лечении депрессии. В этой связи интерес представляет анализ истории их введения в практику, изучения клинических эффектов и появления (благодаря созданию этих средств) предпосылок для дальнейших фармакологических исследований. Такой исторический экскурс интересен не только с общепознавательной точки зрения, но и с позиции лучшего понимания современного состояния вопроса терапии психических расстройств, а также в связи с тем опытом, который может быть извлечен из этой истории<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Представители этой группы – ребоксетин, эдивоксетин – в России в настоящее время не используются.

<sup>2</sup> Бупропион. В России в настоящее время не используется.

<sup>3</sup> Настоящий исторический экскурс посвящен ИОЗСН. История СИОЗС подобно была описана автором в статьях «Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история» (Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2015, №1) и «История селективных ингибиторов обратного захвата серотонина» (Психиатрия и психофармакотерапия, 2015, №5-6).

Создание первых представителей ИОЗСН – венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина – произошло при помощи целенаправленных исследований коллективов разных фармацевтических компаний. В 80-е годы XX века проводился активный поиск соединений, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и норадреналина (а иногда и дофамина), но лишенных способности воздействовать на различные нейрорецепторы. В основе идеи создания ИОЗСН лежало предположение, высказанное еще в первой половине 80-х годов известным нидерландским психиатром Herman van Praag<sup>4</sup> о том, что их применение может быть более эффективным, чем терапия СИОЗС благодаря одновременному воздействию на обратный захват сразу двух моноаминов – серотонина и норадреналина, а не только одного нейромедиатора [86]. Таким образом, в этот период 2 теории патогенеза депрессии, сформулированные в 1965 году американским психиатром Joseph Schildkraut (норадреналинергическая) и в 1969 году советским психофармакологом Изяславом Лапиным (серотонинергическая), фактически были объединены в единую моноаминергическую теорию. Предполагалось, что ИОЗСН будут обладать сопоставимой с ТЦА эффективностью и сопоставимыми с СИОЗС профилями переносимости и безопасности.

В 80-е годы XX века сотрудники американской фармацевтической компании Wyeth и французской фармацевтической компании Pierre Fabre одновременно создали средства Wy-45,030 и F2207. Результаты первых экспериментальных исследований нейрохимической активности и клинического действия этих соединений были представлены в 1984–1985 годы в периодической печати и на ежегодных собраниях представительных научных сообществ. Они свидетельствовали, что Wy-45,030 и F2207 ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина (а Wy-45,030 – слабо дофамина) и обладают свойствами антидепрессантов. Вскоре Wy-45,030 и F2207 получили названия венлафаксин и милнаципран<sup>5</sup>. В первой половине 90-х годов в периодической печати появились сообщения о новом экспериментальном соединении LY248686, созданном сотрудниками американской фармацевтической компанией Eli Lilly. В условиях эксперимента было установлено, что оно ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина (и в незначительной степени – дофамина). LY248686 сразу стало рассматриваться в качестве потенциального канди-

<sup>4</sup> Herman van Praag (р. 1929 г.) – известный нидерландский психиатр, доктор медицины. В 1982–1992 гг. работал в США. Автор ряда фундаментальных руководств по биологической психиатрии. В 2017 г. опубликовал роман «Slecht zicht, een hommage aan de twijfel».

<sup>5</sup> Некоторое время F2207 носил название мидалципран, но вскоре название было изменено на милнаципран.

дата в антидепрессанты, получившего в дальнейшем название дулоксетин<sup>6</sup>.

Прежде чем пристально остановиться на изучении эффектов венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина, фармацевтические компании изучали свойства различных экспериментальных соединений. Например, в 80-е годы XX века исследователи из фармацевтической компании Wyeth изучали эффекты Wy-45,881 [24]. Перед созданием милнаципрана, специалисты фармацевтической компании Pierre Fabre целенаправленно анализировали активность целого ряда дериватов циклопропана [11, 29]. На роль потенциальных антидепрессантов, ингибирующих обратный захват моноаминов, в тот период рассматривались McN-5558, McN-5652-Z, тетрагидропиридин и другие экспериментальные соединения [24]. Прежде чем создать дулоксетин, в конце 80-х компания Eli Lilly изучала эффекты соединения LY227942 – рацемической смеси двух энантиомеров. Оказалось, что правовращающийся энантиомер – LY248686 (дулоксетин) – обладает несколько большей потентностью к переносчикам моноаминов, чем левовращающийся энантиомер – LY248685 [90]. Поэтому исследователи сразу обратили внимание на LY248686, а эффекты LY248685 пристально изучаться не стали. Другие фармацевтические компании в тот период не озадачились проблемой выделения более нейрохимически активных оптических изомеров венлафаксина и милнаципрана. Эти антидепрессанты были введены в практику в виде рацемических смесей их правовращающихся (Wy-45,651, F2696) и левовращающихся (Wy-45,655, F2695) стереоизомеров.

Результаты клинических испытаний венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина показали, что они обладают антидепрессивной активностью, хорошей переносимостью и высокой безопасностью. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), проведенных в 80–90-е годы прошлого века, было установлено, что терапия венлафаксином и милнаципраном в большей степени ослабляет симптомы депрессии, чем применение плацебо [17, 38, 48, 50, 72]. На этом этапе изучения клинической активности была показана дозозависимость эффективности терапии милнаципраном: с повышением дозы от 50 до 200 мг/сут эффективность лечения возрастает [42, 88]. Причем, были получены данные, что эффективность терапии милнаципраном в дозе 50 мг/сут не отличается от эффективности использования плацебо, и лишь применение милнаципрана в дозе 100 мг/сут и выше сопровождается развитием клинически значимого эффекта [42].

На этапе клинических испытаний были получены данные о сопоставимости эффективности терапии первыми представителями ИОЗСН и

<sup>6</sup> Разработчики дулоксетина также надеялись, что он будет использоваться для лечения недержания мочи.

ТЦА [15, 34, 88]. Однако в некоторых исследованиях были получены иные результаты. В одном исследовании было показано, что терапия милнаципраном в дозе 100 мг/сут так же эффективна, как лечение кломипрамином в дозе 150 мг/сут [15]. Результаты другого исследования свидетельствовали, что применение милнаципрана в дозе до 200 мг/сут менее эффективно, чем терапия кломипрамином в дозе до 150 мг/сут [43]. В еще одном исследовании не было обнаружено различия эффективности лечения милнаципраном в дозе до 200 мг/сут и кломипрамином в дозе до 150 мг/сут (хотя в это исследование фактически отбирались больные с резистентной депрессией) [82]. Были получены данные, что терапия милнаципраном в дозе 50 мг/сут менее эффективна, чем использование амитриптилина в дозе 150 мг/сут [5, 88], и только применение милнаципрана в дозе 200 мг/сут позволяет достичь такого же эффекта, как лечение амитриптилином в дозе 150 мг/сут [88]. Результаты всех исследований свидетельствовали, что терапия ИОЗСН переносится лучше, чем ТЦА.

На этапе проведения клинических испытаний были получены противоречивые данные при сравнении эффективности терапии ИОЗСН и СИОЗС. Результаты одного исследования свидетельствовали об одинаковой эффективности применения милнаципрана в дозе до 300 мг/сут и флувоксамина в дозе 200 мг/сут [4]. В другом исследовании было показано, что эффективность лечения милнаципраном в дозе 100 мг/сут ниже, чем флуоксетином в дозе 20 мг/сут [3]. Результаты метаанализа, опубликованные за год до введения милнаципрана в клиническую практику, показали, что терапия этим ИОЗСН в дозе 100 мг/сут более эффективна, чем лечение флуоксетином в дозе 20 мг/сут и флувоксамином в дозе 200 мг/сут [46]. Результаты всех исследований свидетельствовали, что терапия ИОЗСН переносится так же хорошо, как лечение СИОЗС.

Примечательно, что на этапе клинических испытаний компания-разработчик милнаципрана была достаточно щедра на публикацию их результатов в научной периодической печати. Компания-разработчик венлафаксина придерживалась другой тактики. Этот ИОЗСН был зарегистрирован государственными органами-регуляторами фармацевтического рынка на основании результатов РКИ, которые на тот момент не были опубликованы и оставались неизвестными широкой аудитории. Такой же стратегии следовала компания-разработчик дулоксетина, зарегистрировавшая свой продукт на основании «закрытых» данных. К моменту официального одобрения использования дулоксетина в качестве антидепрессанта в научной периодической печати были опубликованы результаты единичных РКИ. Они свидетельствовали, что при терапии дулоксетином депрессивная симптоматика ослабевает в большей степени, чем при использовании плацебо

[18, 19, 26, 33] и флуоксетина [26], но в меньшей степени, чем при лечении кломипрамином [33].

Таким образом, к моменту введения в клиническую практику первых представителей ИОЗСН результаты сравнения эффективности терапии этими антидепрессантами и ТЦА или СИОЗС были скудными и довольно противоречивыми. В 1998 году в обзоре, посвященном милнаципрану, высказывалось мнение, что, несмотря на появление новых поколений антидепрессантов, ТЦА все еще остаются средствами 1-го ряда при лечении депрессии. В том случае, если их применение противопоказано, должны использоваться антидепрессанты других групп с хорошо «задокументированной» эффективностью и переносимостью, к которым, по мнению авторов, ИОЗСН (на тот момент) не относились [53].

На основании данных, полученных в клинических испытаниях, венлафаксин был зарегистрирован государственными органами-регуляторами фармацевтического рынка западноевропейских стран и США в качестве антидепрессанта в 1993 году. Милнаципран стал применяться для лечения депрессии в Западной Европе в 1997 году. В США его использование в качестве антидепрессанта одобрено не было. Дулоксетин был официально разрешен для лечения депрессии в Западной Европе и США в 2004 году. Постепенно ИОЗСН стали завоевывать более широкие позиции. Например, в 2000 году милнаципран стал использоваться в Японии. В 2006 году он применялся уже в 34 странах [57]. В 2009 году милнаципран был зарегистрирован в США, но не в качестве антидепрессанта, а для лечения фибромиалгии (см. ниже). В таком же качестве он стал использоваться в Австралии. Примечательно, что в инструкциях по применению компании-производители милнаципрана не всегда приводили данные о его максимально допустимой суточной дозе, ограничиваясь указанием на то, что «средняя суточная доза составляет 100 мг».

После введения венлафаксина, милнаципрана и дулоксетина в клиническую практику продолжалось изучение особенностей их клинического действия при лечении депрессии. Проводились новые РКИ, их результаты, наряду с прежними данными, анализировались в обобщающих статистических исследованиях (метаанализы, систематические обзоры), публиковались аналитические обзоры. На этом этапе истории ИОЗСН широко распространилось мнение, что терапия этими антидепрессантами так же эффективна, как лечение ТЦА, и более эффективна, чем применение СИОЗС. Однако нередко результаты обобщающих статистических исследований свидетельствовали, что лечение ИОЗСН так же эффективно, как не только терапия ТЦА, но и как применение СИОЗС [16, 64].

Несмотря на широко распространенное мнение о высокой эффективности ИОЗСН, высказывалась точка зрения о ее переоценке. В 2001 году British Journal Psychiatry опубликовал результаты мета-

анализа, которые свидетельствовали о большей эффективности (по частоте достижения состояния ремиссии) терапии венлафаксином (в дозе выше 75 мг/сут), чем СИОЗС [85]. Все РКИ, включенные в него, были проведены при поддержке фармацевтической компании Wyeth. В 2004 году в этом же издании был опубликован критический комментарий. Его автор, обращая внимание на то, что результаты метаанализа получили широкую известность, доказывал, что их нельзя считать корректными из-за методических недочетов, допущенных при его проведении [35]. В 2006 году результаты метаанализа, проведенного при поддержке датской фармацевтической компании Lundbeck, показали, что применение самого последнего представителя СИОЗС – эсциталопрама – так же эффективно (степень ослабления депрессивной симптоматики, частота достижения уровня «респонса» и состояния ремиссии), как использование венлафаксина [37].

Описанные разногласия могли бы быть разрешены (как это иногда происходит) при оценке сравнения эффективности терапии венлафаксином и другими антидепрессантами в независимом систематическом Кохрейновском обзоре. Однако его результаты до сих пор представлены не были, несмотря на то, что в 2007 году был опубликован его протокол [13]. В 2009 и в 2012 году были опубликованы результаты систематических Кохрейновских обзоров, посвященных сравнению эффективности милнаципрана или дулоксетина и эффективности СИОЗС или ТЦА при купирующей терапии депрессии. Их авторы пришли к заключению, что на момент подведения ими итогов не существовало убедительных доказательств того, что эффективность терапии милнаципраном или дулоксетином «превосходит, уступает или аналогична» эффективности терапии другими антидепрессантами (ТЦА – для милнаципрана и дулоксетина, СИОЗС и миансерин – для милнаципрана; СИОЗС или венлафаксин – для дулоксетина), а многие исследования были проведены при финансовой поддержке фармацевтических компаний-производителей ИОЗСН [12, 59]. При анализе эффективности терапии депрессии милнаципраном авторы систематического Кохрейновского обзора [59] особо обращали внимание на финансовую поддержку компании-производителя, оказанную при проведении некоторых метаанализов [68]. Примечательно, что авторы другого систематического обзора не смогли отобрать для анализа РКИ, сравнивающие эффективность терапии дулоксетином и ТЦА.

На постмаркетинговом этапе исследований были получены противоречивые результаты сравнения рентабельности терапии ИОЗСН и СИОЗС. Например, результаты фармакоэкономического исследования, проведенного в 2001 году в Европейском Союзе, США и Латинской Америке на грант фармацевтической компании Wyeth, свиде-

тельствовали о том, что применение венлафаксина более рентабельно, чем терапия СИОЗС и ТЦА [20]. Данные другого фармакоэкономического анализа, проведенного в 2012 году в Швеции при финансовой поддержке фармацевтической компании Lundbeck, свидетельствовали о том, что использование одного из СИОЗС – эсциталопрама – более рентабельно, чем применение венлафаксина [62]. Результаты обоих исследований были представлены в одном и том же периодическом научном издании из США – Value Health. Описанные противоречия еще раз подтверждают актуальность вопроса о значении фактора конфликта интересов при оценке эффективности психотропных средств с позиции доказательной медицины, неоднократно обсуждавшегося западноевропейскими и американскими психиатрами, и столь старательно избегаемого отечественными специалистами.

После того, как основные представители ИОЗСН начали применяться в практике для лечения депрессии, стали накапливаться данные о возможности их использования при лечении тревожных форм невротических расстройств. Наиболее широко была изучена противотревожная активность венлафаксина. Первоначально фармацевтическая компания Wyeth провела несколько РКИ, посвященных оценке эффективности венлафаксина при лечении генерализованного тревожного расстройства. На основании полученных данных на рубеже XX и XXI веков эффективность венлафаксина при этом заболевании считалась доказанной [44, 70]. В 1997 году венлафаксин был одобрен для лечения генерализованного тревожного расстройства в США. Он стал первым антидепрессантом, официально разрешенным для лечения этой патологии. В 2001 году венлафаксин был разрешен при терапии генерализованного тревожного расстройства в Европе. Были проведены РКИ эффективности терапии венлафаксином при социальном тревожном расстройстве и паническом расстройстве. Их результаты, свидетельствовавшие о ее эффективности, оказались убедительными государственным органам-регуляторам фармацевтического рынка. В США применение венлафаксина при терапии социального тревожного расстройства было разрешено в 2003 году, а панического расстройства – в 2005 году.

Несмотря на одобрение некоторых ИОЗСН при лечении тревожных форм невротических расстройств, данные об их высокой эффективности получили неоднозначную оценку в научных кругах. Например, в 2003–2004 годы в Великобритании была опубликована серия критических статей [31, 63] относительно данных о высокой эффективности венлафаксина, полученных в одном мультицентровом слепом РКИ [44]. Их авторы обосновывали недоказанность высокой эффективности венлафаксина в этом РКИ, обвиняли исследователей в анга-

жированности компанией-производителем, а журнал, представивший результаты исследования, в публикации статьи в рекламных целях.

Кроме изучения эффективности ИОЗСН при терапии психических расстройств, активно проводились исследования их эффективности при соматических заболеваниях. В первую очередь это относилось к оценке эффективности ИОЗСН при болевом синдроме, поскольку задолго до этого было известно о способности ТЦА ослаблять боль. Внимание исследователей сосредоточилось на оценке эффективности ИОЗСН при фибромиалгии<sup>7</sup>, диабетической полинейропатии, мигрени и других видах головной боли, боли иного происхождения и локализации. В результате данных об эффективности милнаципрана и дулоксетина, полученных в исследованиях, проведенных с учетом принципов доказательной медицины, они были официально разрешены для лечения фибромиалгии в США. Эти ИОЗСН стали единственными антидепрессантами, одобренными для терапии этой патологии<sup>8</sup>. Для лечения фибромиалгии в Европе милнаципран и дулоксетин одобрены не были, поскольку европейские эксперты пришли к выводу о невысокой эффективности терапии. Несмотря на большое число исследований, проведенных в XXI веке с применением всех достижений современной экспериментальной науки, механизм развития обезболивающего эффекта ИОЗСН до сих пор точно не установлен.

В настоящее время в России группа ИОЗСН представлена тремя антидепрессантами – венлафаксином, милнаципраном и дулоксетином. Поэтому в нашей стране существует представление о ее сравнительной малочисленности. Однако история развития психофармакологии ИОЗСН была более богата событиями, а в зарубежной клинической практике уже используются их новые представители.

При изучении нейрохимической активности метаболитов венлафаксина специалисты фармацевтической компании Wyeth обратили внимание, что один из них (основной) – О-дезметилвенлафаксин – схож с родительской молекулой по силе влияния на обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина (слабо). В начале 90-х годов XX века исследователи приступили к пристальному изучению эффектов этого соединения, получившего экспериментальное название Wy-45,233 [58]. Идея состояла в том, что использование активного метаболита венлафаксина снизит риск фармакокинетического

<sup>7</sup> Фибромиалгия – синдром, проявляющийся хронической болью обширной локализации, усталостью, сниженным настроением, когнитивными расстройствами и нарушениями сна. Распространенность фибромиалгии в странах Западной Европы составляет 2-6% [14, 30].

<sup>8</sup> Из других групп психотропных средств для лечения фибромиалгии в США разрешен только прегабалин

лекарственного взаимодействия (в т.ч. потому, что дезметилвенлафаксин не подвергается метаболизму в печени и слабо влияет на ферменты системы цитохрома P450) и будет более удобным, чем венлафаксин, при индивидуальном подборе дозы (из-за отсутствия образования активных метаболитов и более быстрого достижения равновесной концентрации). Положительные оценки, полученные в исследованиях нейрохимической активности, фармакодинамического профиля и клинических эффектов [47], привели к тому, что в 2008 году дезметилвенлафаксин (под названием дезвенлафаксин) был одобрен для лечения депрессии в США, а годом позже в Канаде. Он стал третьим представителем ИОЗСН, разрешенным для применения в Северной Америке. В дальнейшем дезвенлафаксин стал использоваться более чем в 30 странах [60]. Фармацевтическая компания Wyeth подала заявку на регистрацию дезвенлафаксина в качестве антидепрессанта и корректора вазомоторных нарушений у женщин в период менопаузы в Европе. Однако его применение в Европейском Союзе одобрено не было, поскольку соотношение «польза/риск» было оценено европейскими экспертами как неблагоприятное. Основная полемика разгорелась вокруг вопроса оптимального дозирования дезвенлафаксина [47]. Применение доз от 100 до 400 мг/сут очевидно было эффективным, но сопровождалось развитием выраженных неспецифических побочных эффектов (например, тошнота). Использование доз от 50 до 100 мг/сут переносилось хорошо, но их 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 [39]. Во втором десятилетии XXI века были предприняты попытки химической модификации его молекулы для создания пролекарства с целью повышения липофильности, а значит биодоступности и силы влияния на нейрохимические процессы в головном мозге [45, 92]. Были получены данные об эффективности дезвенлафаксина при коррекции тревожных расстройств, вазомоторных нарушений у женщин в период менопаузы и боли при фибромиалгии [47, 73].

В начале XXI века специалисты фармацевтической компании Pierre Fabre приступили к экспериментальному изучению эффектов левомилнаципрана, считая его (со ссылкой на «исторические (неопубликованные) данные») энантиомером милнаципрана с наибольшей нейрохимической активностью [8]. Эти «исторические данные» были подтверждены результатами проведенного исследования [8]. Специалисты компании Pierre Fabre совместно с исследователями из американской фармацевтической компании Forest Laboratories (ей принадлежали права на товарный знак «Savella – милнаципран, применяющийся в США для лечения

фибромиалгии) приступили к проведению клинических испытаний левомилнаципрана. Результаты большинства первых РКИ (в т.ч. в рамках 3 фазы клинических испытаний) различных доз левомилнаципрана (сразу была создана форма с замедленным высвобождением для приема 1 раз в сутки), проведенных в Европе и в США в 2006–2012 годы<sup>9</sup>, показали его высокую эффективность и хорошую переносимость терапии по сравнению с плацебо [7, 9, 56, 71], хотя в некоторых РКИ различий с плацебо выявлено не было [27, 28, 75, 76]. На основании данных об эффективности и хорошей переносимости левомилнаципран был зарегистрирован в качестве антидепрессанта в США в 2013 году и в Канаде в 2015 году<sup>10</sup>, но не был разрешен для применения в Европе. После этих событий фармацевтические компании Pierre Fabre, Forest Laboratories и Allergan (дистрибьютор левомилнаципрана) поддержали выполнение систематических обзоров, метаанализов и «постходовых» (post-hoc) статистических анализов. Их результаты подтвердили эффективность левомилнаципрана при лечении депрессии.

Наряду с созданием дезвенлафаксина и левомилнаципрана предпринимались попытки синтеза новых ИОЗСН. В 2001 году сотрудники французской фармацевтической компании Servier опубликовали результаты исследования эффектов новой молекулы «двойного» действия S33005 [51, 52], которая оказалась более нейрхимически активной, чем венлафаксин и кломипрамин [51, 52]. В 2007 году норвежские исследователи из Университета Осло представили данные о синтезе производных милнаципрана, некоторые из которых блокировали обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина [69]. В это же время соединения близкие по химической структуре к милнаципрану, но в большей степени, чем милнаципран, блокирующие обратный захват серотонина и норадреналина, были получены специалистами американской фармацевтической компании Neurocine Bioscience [21, 84, 87].

В 90-е годы XX века было обращено внимание, что милнаципран слабо неконкурентно блокирует глутаматные NMDA-рецепторы. Во второй половине 90-х годов XX века и в первом десятилетии XXI века в результате целенаправленных исследований японские специалисты создали ряд соединений, схожих по строению с милнаципраном [36, 61, 77–79], в надежде на получение средств с более высокой

<sup>9</sup> Результаты некоторых из них были опубликованы в периодической печати только после одобрения левомилнаципрана для лечения депрессии в США.

<sup>10</sup>В настоящий момент при лечении депрессии в Канаде левомилнаципран относится к антидепрессантам 2-го ряда из-за отсутствия данных о противорецидивной эффективности терапии депрессии.

активностью в отношении NMDA-рецепторов и с меньшей силой влияния на обратный захват моноаминов. Предполагалось, что они могут быть эффективными при лечении дегенеративных психических заболеваний, неврологической патологии и возможно, некоторых функциональных психических расстройств. Способность милнаципрана блокировать NMDA-рецепторы не забыта до сих пор. Во втором десятилетии XXI века было показано, что введение стимуляторов NMDA-рецепторов ослабляет антидепрессивный эффект милнаципрана [89]. Это наблюдение довольно актуально, поскольку все чаще высказывается предположение о роли блокады NMDA-рецепторов в реализации антидепрессивного и обезболивающего эффекта антидепрессантов [41, 81].

Наряду с созданием новых ИОЗСН (дезвенлафаксин, левомилнаципран) и соединений близких к ИОЗСН по химической структуре, но обладающих другими нейрхимическими свойствами (блокада NMDA-рецепторов), история ИОЗСН развивалась по пути создания их новых лекарственных форм. В 90-е годы XX века фармацевтическая компания Wyeth зарегистрировала пролонгированную пероральную форму венлафаксина, разработанную для снижения частоты приема этого антидепрессанта и ослабления выраженности неспецифических побочных эффектов терапии. В 1997 году препарат был одобрен в США для лечения депрессии и генерализованного тревожного расстройства. В 2003 году его было разрешено использовать в терапии социального тревожного расстройства, а в 2005 году – панического расстройства. Венлафаксин пролонгированного действия был разрешен для применения в Европе. Некоторые исследователи указывали, что пролонгированная форма венлафаксина, предложенная компанией Wyeth, имела недостатки [1]. Поэтому изучение возможности создания новых пероральных пролонгированных форм венлафаксина продолжается до сих пор [1, 2, 6, 25, 32, 49, 54, 55, 67, 83, 91]. Во втором десятилетии XXI века предпринимались попытки создания пролонгированных пероральных форм милнаципрана [65, 66, 80] и дезвенлафаксина [22]. Активно изучались эффективность и переносимость терапии венлафаксином и милнаципраном при альтернативных способах их введения (интраназальный, трансдермальный, парентеральный), в том числе с целью улучшения биодоступности.

Современная психиатрия располагает широким арсеналом антидепрессантов, различающихся по нейрхимической и клинической активности. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) заняли среди них довольно прочное положение и в настоящее время очень популярны при лечении депрессии. Экспериментальное исследование эффектов этой группы антидепрессантов продолжается 3 десятилетия, а в

## Представители ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, использующиеся в клинической практике

Представитель, страна создания и фармацевтическая компания-создатель	Одно из первых упоминаний в научной периодической печати (год)	Начало применения в Европе (год)	Начало применения в США (год)
Венлафаксин, США, Wyeth	1985	1993	1993
Милнаципран, Франция, Pierre Fabre	1985	1997	2009*
Дулоксетин, США, Eli Lilly	1993	2004	2004
Дезвенлафаксин, США, Wyeth	1991	не разрешен	2008
Левомилнаципран, Франция и США, Pierre Fabre и Forest Laboratories	2010	не разрешен	2013

Примечания: \* – только для лечения фибромиалгии.

клинической практике они применяются 25 лет. История ИОЗСН менее богата событиями, чем история их предшественников – СИОЗС<sup>11</sup>. Однако и она пережила целый ряд интересных периодов: формулирование теоретических основ для поиска антидепрессантов «двойного» действия, создание и быстрое введение в практику их первых представителей, появление надежды на достижение новых результатов в терапии депрессии, неоднозначность оценок эффективности лечения на постмаркетинговом этапе исследований, одобрение для применения за границами психической патологии. Анализ событий истории ИОЗСН ярко демонстрирует роль фактора конфликта интересов в процессе оценки клинических эффектов и одобрения для применения региональными (Европа или Северная Америка) органами-регуляторами фармацевтического рынка. 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, и к созданию экспериментальных глутаматергических средств с целью их применения при различных психических и неврологических расстройствах. Хотя в России в настоящее время используется всего 3 представителя ИОЗСН, исторический анализ показал, что эта группа антидепрессантов более многочисленна (таблица).

***Заявление автора о конфликте интересов:** исторический экскурс был подготовлен при поддержке фармацевтической компании АО «Органика» (Новокузнецк, Россия) – производителя отечественного генерика венлафаксина «Венлафаксин Органика». Автор благодарит коллектив АО «Органика» за невмешательство в процесс подготовки авторского текста и за невнесение правок при его публикации.*

### ЛИТЕРАТУРА<sup>12</sup>

1. Aboelwafa A.A., Basalious E.B. Optimization and in vivo pharmacokinetic study of a novel controlled release venlafaxine hydrochloride three-layer tablet // AAPS Pharm. Sci. Tech. 2010. Vol. 11, N 3. P. 1026–1037.
2. Ajit I., Senthil A., Rahul B., Narayanaswamy V.B. Formulation and evaluation of venlafaxine hydrochloride mucoadhesive buccal tablets // Int. Res. J. Pharm. 2012. Vol. 3. N 1. P. 226–231.
3. Anseau M., Papart P., Troisfontaines B., Bartholomé F., Bataille M., Charles G., Schittecatte M., Darimont P., Devoitille J.M., De Wilde J. et al. Controlled comparison of milnacipran and fluoxetine in major depression // Psychopharmacology (Berl). 1994. Vol. 114. P. 131–137.
4. Anseau M., von Frenckell R., Gérard M.A., Mertens C., De Wilde J., Botte L., Devoitille J.M., Evrard J.L., De Nayer A., Darimont P. et al. Interest of a loading dose of milnacipran in endogenous depressive inpatients. Comparison with the standard regimen and with fluvoxamine // Eur. Neuropsychopharmacol. 1991. Vol. 1. P. 113–121.
5. Anseau M., von Frenckell R., Mertens C., de Wilde J., Botte L., Devoitille J.M., Evrard J.L., De Nayer A., Darimont P., Dejaiffe G. et al. Controlled comparison of two doses of milnacipran (F2207) and amitriptyline in major depressive inpatients // Psychopharmacology (Berl). 1989. Vol. 98. P. 163–168.
6. Aranaz I., Paños I., Peniche C., Heras Á., Acosta N. Chitosan spray-dried microparticles for controlled delivery of venlafaxine hydrochloride // Molecules. 2017. Vol. 22, N 11.
7. Asnis G.M., Bose A., Gommoll C.P., Chen C., Greenberg W.M. Efficacy and safety of levomilnacipran sustained release 40 mg, 80 mg, or 120 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Psychiatry. 2013. Vol. 74, N 3. P. 242–248.
8. Auclair A.L., Martel J.C., Assié M.B., Bardin L., Heusler P., Cussac D., Marien M., Newman-Tancredi A., O'Connor J.A., Depoortère R. Levomilnacipran (F2695), a norepinephrine-preferring SNRI: profile in vitro and in models of depression and anxiety // Neuropharmacology. 2013. Vol. 70. P. 338–347.
9. Bakish D., Bose A., Gommoll C., Chen C., Nunez R., Greenberg W.M., Liebowitz M., Khan A. Levomilnacipran ER 40 mg and 80 mg in patients with major depressive disorder: a phase III, randomized, double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study // J. Psychiatry Neurosci. 2014. Vol. 39, N 1. P. 40–49.

<sup>11</sup> Настоящий исторический экскурс является частью разрабатываемого автором проекта «История психофармакотерапии». Ранее были опубликованы статьи, посвященные истории СИОЗС (см. сноску № 3), истории мультимодальных селективных серотонинергических антидепрессантов («Мультимодальные серотонинергические антидепрессанты» // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017, Т. 117, № 9) и атипичных нейрорептиков («Современный взгляд на историю атипичных антипсихотических средств» // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017, Т. 117, № 5).

<sup>12</sup> В пристатейном списке литературы приведены ссылки на часть проанализированных первоисточников. За их полным перечнем заинтересованный читатель может обратиться к автору статьи.

10. Bernardi L.S., Ferreira F.F., Cuffini S.L., Campos C.E., Monti G.A., Kuminek G., Oliveira P.R., Cardoso S.G. Solid-state evaluation and polymorphic quantification of venlafaxine hydrochloride raw materials using the Rietveld method // *Talanta*. 2013. Vol. 117. P. 189–195.
11. Bonnaud B., Cousse H., Mouzin G., Briley M., Stenger A., Fauran F., Couzinier J.P. 1-Aryl-2-(aminomethyl)cyclopropanecarboxylic acid derivatives. A new series of potential antidepressants // *J. Med. Chem.* 1987. Vol. 30, N 2. P. 318–325.
12. Cipriani A., Koesters M., Furukawa T.A., Nosè M., Purgato M., Omori I.M., Trespici C., Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression // *Coch. Database Syst. Rev.* 2012, N 10.
13. Cipriani A., Signoretti A., Furukawa T.A., Churchill R., Tomelleri S., Omori I.M., McGuire H., Barbui C. Venlafaxine versus other anti-depressive agents for depression // *Coch. Database Syst. Rev.* 2007, N 2.
14. Clauw D.J., Mease P.J., Palmer R.H., Trugman J.M., Wang Y. Continuing efficacy of milnacipran following long-term treatment in fibromyalgia: a randomized trial // *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15, N 4. P. 88.
15. Clerc G., Pagot R., Bouchard J.M. et al. Therapeutic contribution of milnacipran and clomipramine during a 3-month treatment: Results of a comparative study // *Psychiatr. Psychobiol.* 1990. Vol. 5, N 2. P. 137–143.
16. Delini-Stula A. Milnacipran: an antidepressant with dual selectivity of action on noradrenaline and serotonin uptake // *Hum. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 15, N 4. P. 255–260.
17. Derivan A.T., Rudolph R.L. Fixed-dose placebo-controlled study of venlafaxine in depressed patients // *Psychopharmacology.* 1988. Vol. 96. P. 144.
18. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J., Hayes J.R., Demitrack M.A. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *J. Clin. Psychiatry.* 2002. Vol. 63, N 4. P. 308–315.
19. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J., McNamara R.K., Demitrack M.A. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression // *J. Psychiatr. Res.* 2002. Vol. 36, N 6. P. 383–390.
20. Doyle J.J., Casciano J., Arikian S., Tarride J.E., Gonzalez M.A., Casciano R. A multinational pharmaco-economic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRIs and TCAs // *Value Health.* 2001. Vol. 4, N 1. P. 16–31.
21. Dyck B., Tamiya J., Jovic F., Pick R.R., Bradbury M.J., O'Brien J., Wen J., Johns M., Madan A., Fleck B.A., Foster A.C., Li B., Zhang M., Tran J.A., Vickers T., Grey J., Saunders J., Chen C. Characterization of thien-2-yl 1S,2R-milnacipran analogues as potent norepinephrine/serotonin transporter inhibitors for the treatment of neuropathic pain // *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51, N 22. P. 7265–7272.
22. Elgindy N., Elnoby A., El-Gowell H.M., Samy W. A Multi-layered Particulate System for Desvenlafaxine Succinate Oral Customized Release // *Curr. Drug Deliv.* 2017. Vol. 14, N 3. P. 416–425.
23. Forman M.B., Sutej P.G., Jackson E.K. Hypertension, tachycardia, and reversible cardiomyopathy temporally associated with milnacipran use // *Tex Heart Inst. J.* 2011. Vol. 38, N 6. P. 714–718.
24. Frazee W.J., Ohnmacht C.J., Malick J.B. Antidepressants // *Annual reports in medicinal chemistry.* Orlando: Academic Press. 1985 Vol. 20. P. 31–40.
25. Gohel M.C., Bariya S.H. Fabrication of triple-layer matrix tablets of venlafaxine hydrochloride using xanthan gum // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2009. Vol. 10, N 2. P. 624–630.
26. Goldstein D.J., Mallinckrodt C., Lu Y., Demitrack M.A. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial // *J. Clin. Psychiatry.* 2002. Vol. 63, N 3. P. 225–231.
27. Gommoll C., Bose A., Li H. et al. A randomized double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study of levomilnacipran in patients with major depressive disorder [poster] // 24th Annual US Psychiatric and Mental Health Congress; Las Vegas, 2011. Nov 7–10.
28. Gommoll C.P., Greenberg W.M., Chen C. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of flexible doses of levomilnacipran ER (40-120 mg/day) in patients with major depressive disorder // *J. Drug Assess.* 2014. Vol. 3, N 1. P. 10–19.
29. Guelfi J.D., Anseau M., Corruble E., Samuelian J.C., Tonelli I., Tournoux A., Plétan Y. A double-blind comparison of the efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in depressed inpatients // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1998. Vol. 13, N 3. P. 121–128.
30. Häuser W., Petzke F., Üçeyler N., Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis // *Rheumatology (Oxford)*. 2011. Vol. 50, N 3. P. 532–543.
31. Hopayian K., Eisner M., Laurence M. Any value in venlafaxine study? // *Br. J. Gen. Pract.* 2004. Vol. 54. P. 135.
32. Jain S., Datta M. Montmorillonite-PLGA nanocomposites as an oral extended drug delivery vehicle for venlafaxine hydrochloride // *Appl Clay Sci.* 2014. Vol. 99. P. 42–47.
33. Joubert A.F., du Plessis A.D., Faries D., Gagiano C.A. High placebo response rate versus clinical impression with the new antidepressant duloxetine // *Biol. Psychiatry.* 1997. Vol. 42, Suppl. 1. P. 229.
34. Kasper S., Pletan Y., Solles A., Tournoux A. Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with major depression: a summary of clinical trial results // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996. Vol. 11, Suppl. 4. P. 35–39.
35. Kavirajan H. Venlafaxine and SSRI remission data revisited // *Br. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 184. P. 452–453.
36. Kazuta Y., Tsujita R., Ogawa K., Hokonohara T., Yamashita K., Morino K., Matsuda A., Shuto S. Synthesis of (1S,2R)-1-phenyl-2-[(S)-1-aminopropyl]-N,N-diethylcyclopropanecarboxamide (PPDC) derivatives modified at the carbamoyl moiety as a new class of NMDA receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem.* 2002. Vol. 10, N 6. P. 1777–1791.
37. Kennedy S.H., Andersen H.F., Lam R.W. 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. Vol. 31, N 2. P. 122–131.
38. Khan A., Fabre L.F., Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients // *Psychopharmacol. Bull.* 1991. Vol. 27, N 2. P. 141–144.
39. Khedzela – a new brand of desvenlafaxine // *Med. Lett Drugs Ther.* 2014. Vol. 56. P. 4.
40. Kirino E., Gitoh M. Rapid improvement of depressive symptoms in suicide attempters following treatment with milnacipran and tricyclic antidepressants - a case series // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2011. Vol. 7. P. 723–728.
41. Kohno T., Kimura M., Sasaki M., Obata H., Amaya F., Saito S. Milnacipran inhibits glutamatergic N-methyl-D-aspartate receptor activity in spinal dorsal horn neurons // *Mol. Pain.* 2012. Vol. 8. P. 45.
42. Lecrubier Y., Pletan Y., Solles A., Tournoux A., Magne V. Clinical efficacy of milnacipran: placebo-controlled trials // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996. Vol. 11, Suppl. 4. P. 29–33.
43. Leinonen E., Lepola U., Koponen H., Mehtonen O.P., Rimón R. Long-term efficacy and safety of milnacipran compared to clomipramine in patients with major depression // *Acta Psychiatr. Scand.* 1997. Vol. 96, N 6. P. 497–504.
44. Lenox-Smith A.J., Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care // *Br. J. Gen. Pract.* 2003. Vol. 53. P. 772–777.
45. Liu M., Sun Y., Zhao S., Li Y., Piao R., Yang Y., Gu J. A novel prodrug strategy to improve the oral absorption of O-desmethylvenlafaxine // *Exp. Ther. Med.* 2016. Vol. 12, N 3. P. 1611–1617.
46. Lopez-Ibor J., Guelfi J.D., Pletan Y., Tournoux A., Prost J.F. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996. Vol. 11, Suppl. 4. P. 41–46.
47. Lourenco M.T., Kennedy S.H. Desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2009. Vol. 5. P. 127–136.
48. Macher J.P., Sichel J.P., Serre C., Von Frenckell R., Huck J.C., Demarez J.P. Double-blind placebo-controlled study of milnacipran in hospitalized patients with major depressive disorders // *Neuropsychobiology.* 1989. Vol. 22, N 2. P. 77–82.
49. Madgulkar A.R., Bhalekar M.R., Kolhe V.J., Kenjale Y.D. Formulation and optimization of sustained release tablets of venlafaxine resinates using response surface methodology // *Indian J. Pharm. Sci.* 2009. Vol. 71. P. 387–394.
50. Mendels J., Johnston R., Mattes J., Riesenberger R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study // *Psychopharmacol. Bull.* 1993. Vol. 29, N 2. P. 169–174.
51. Millan M.J., Dekeyne A., Papp M., La Rochelle C.D., MacSweeney C., Peglion J.L., Brocco M. S33005, a novel ligand at both serotonin and norepinephrine transporters: II. Behavioral profile in comparison with venlafaxine, reboxetine, citalopram, and clomipramine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. Vol. 298, N 2. P. 581–591.
52. Millan M.J., Gobert A., Lejeune F., Newman-Tancredi A., Rivet J.M., Auclair A., Peglion J.L. S33005, a novel ligand at both serotonin and norepinephrine transporters: I. Receptor binding, electrophysiological, and neurochemical profile in comparison with venlafaxine, reboxetine, citalopram, and clomipramine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. Vol. 298, N 2. P. 565–580.
53. Milnacipran: new preparation. Tricyclics remain first-line antidepressants // *Prescrire Int.* 1998. Vol. 7. P. 51–53.
54. Misra R., Bhardwaj P. Development and characterization of novel floating-mucoadhesive tablets bearing venlafaxine hydrochloride // *Scientifica (Cairo)*. 2016. 2016: 4282986.
55. Momin M.M., Kane S., Abhang P. Formulation and evaluation of bilayer tablet for bimodal release of venlafaxine hydrochloride // *Front Pharmacol.* 2015. Vol. 6. P. 144.

56. Montgomery S.A., Mansuy L., Ruth A., Bose A., Li H., Li D. Efficacy and safety of levomilnacipran sustained release in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study // *J. Clin. Psychiatry*. 2013. Vol. 74, N 4. P. 363–369.
57. Morishita S., Arita S. Differential effects of fluvoxamine, paroxetine and milnacipran for depression, especially with regard to age // *Hum Psychopharmacol*. 2004. Vol. 19. P. 405–408.
58. Muth F.A., Moyer J.A., Haskins J.T., Andree T.H., Husbands G.E.M. Biochemical, neurophysiological and behavioral effects of WY 45,233, its enantiomers, and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine // *Drug Dev. Res*. 1991. Vol. 23. P. 191–199.
59. Nakagawa A., Watanabe N., Omori I.M., Barbui C., Cipriani A., McGuire H., Churchill R., Furukawa T.A. Milnacipran versus other antidepressive agents for depression // *Coch. Database Syst. Rev*. 2009. N 3.
60. Nichols A.I., Liao S., Abbas R. Population pharmacokinetics of desvenlafaxine: pharmacokinetics in Korean versus US populations // *Clin. Pharmacol. Drug Dev*. 2017 [Epub ahead of print].
61. Noguchi T., Ishii K., Ohtubo Y., Shuto S., Ono S., Matsuda A., Yoshii K. Open channel block of NMDA receptors by conformationally restricted analogs of milnacipran and their protective effect against NMDA-induced neurotoxicity // *Synapse*. 1999. Vol. 31, N 2. P. 87–96.
62. Nordström G., Danchenko N., Despiegel N., Marteau F. Cost-effectiveness evaluation in Sweden of escitalopram compared with venlafaxine extended-release as first-line treatment in major depressive disorder // *Value Health*. 2012. Vol. 15, N 2. P. 231–239.
63. Nolde Hartman T.C., van Rijswijk E., Lucassen P.L. Wishful pharmaceutical thinking // *Br. J. Gen. Pract*. 2003. Vol. 53. P. 970.
64. Papakostas G.I., 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. Vol. 17, N 1. P. 32–36.
65. Parejiya P.B., Barot B.S., Patel H.K., Chorawala M.R., Shelat P.K., Shukla A. In vivo performance evaluation and establishment of IVIVC for osmotic pump based extended release formulation of milnacipran HCl // *Biopharm. Drug Dispos*. 2013. Vol. 34, N 4. P. 227–235.
66. Parejiya P.B., Barot B.S., Patel H.K., Shelat P.K., Shukla A. Innovation of novel 'Tab in Tab' system for release modulation of milnacipran HCl: optimization, formulation and in vitro investigations // *Drug Dev Ind. Pharm*. 2013. Vol. 39, N 11. P. 1851–1863.
67. Patel H.A., Shah S., Shah D.O., Joshi P.A. Sustained release of venlafaxine from venlafaxine-montmorillonite-polyvinylpyrrolidone composites // *Appl. Clay Sci*. 2011. Vol. 51. P. 126–130.
68. Puech A., Montgomery S.A., Prost J.F., Solles A., Briley M. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 1997. Vol. 12, N 2. P. 99–108.
69. Roggen H., Kehler J., Stensbøl T.B., Hansen T. Synthesis of enantiomerically pure milnacipran analogs and inhibition of dopamine, serotonin, and norepinephrine transporters. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007; 17 (10): 2834–7.
70. Rosenberg R. Current drug treatment. Effects of antidepressive agents in nervous and stress-related disorders (article in Danish) // *Ugeskr Laeger*. 2001. Vol. 163. P. 1985–1991.
71. Sambunaris A., Bose A., Gommoll C.P., Chen C., Greenberg W.M., Sheehan D.V. A phase III, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study of levomilnacipran extended-release in patients with major depressive disorder // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2014. Vol. 34. P. 47–56.
72. Schweizer E., Feighner J., Mandos L.A., Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients // *J. Clin. Psychiatry*. 1994. Vol. 55. P. 104–108.
73. Seo H.J., Sohi M.S., Patkar A.A., Masand P.S., Pae C.U. Desvenlafaxine succinate: a newer antidepressant for the treatment of depression and somatic symptoms // *Postgrad. Med*. 2010. Vol. 122, N 1. P. 125–138.
74. Shinkai K., Yoshimura R., Toyohira Y., Ueno S., Tsutsui M., Nakamura J., Yanagihara N. Effect of prolonged exposure to milnacipran on norepinephrine transporter in cultured bovine adrenal medullary cells // *Biochem. Pharmacol*. 2005. Vol. 70, N 9. P. 1389–1397.
75. Shiovitz T., Bose A., Greenberg W.M. et al. The efficacy and safety of levomilnacipran SR in the prevention of relapse in major depressive disorder: results from a phase III clinical trial [poster]. 25th Annual US Psychiatric and Mental Health Congress; 2012 Nov 8–11; San Diego.
76. Shiovitz T., Greenberg W.M., Chen C., Forero G., Gommoll C.P. A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of levomilnacipran ER 40-120mg/day for prevention of relapse in patients with major depressive disorder / *Innov. Clin. Neurosci*. 2014. Vol. 11, N 1–2. P. 10–22.
77. Shuto S., Ono S., Imoto H., Yoshii K., Matsuda A. Synthesis and biological activity of conformationally restricted analogues of milnacipran: (1S, 2R)-1-phenyl-2-[(R)-1-amino-2-propynyl]-N,N-diethylcyclopropanecarboxamide is a novel class of NMDA receptor channel blocker // *J. Med. Chem*. 1998. Vol. 41. P. 3507–3514.
78. Shuto S., Yoshii K., Matsuda A. (1S,2R)-1-Phenyl-2-[(S)-1-aminopropyl]-N,N-diethylcyclopropanecarboxamide (PPDC), a new class of NMDA-receptor antagonist: molecular design by a novel conformational restriction strategy // *Jpn. J. Pharmacol*. 2001. Vol. 85. P. 207–213.
79. Shuto S., Ono S., Hase Y., Ueno Y., Noguchi T., Yoshii K., Matsuda A. Synthesis and biological activity of conformationally restricted analogs of milnacipran: (1S,2R)-1-phenyl-2-[(S)-1-aminopropyl]-N,N-diethylcyclopropanecarboxamide, an efficient noncompetitive N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist // *J. Med. Chem*. 1996. Vol. 39. P. 4844–4852.
80. Singhvi G., Shah A., Yadav N., Saha R.N. Study the effect of formulation variables on drug release from hydrophilic matrix tablets of milnacipran and prediction of in-vivo plasma profile // *Pharm. Dev. Technol*. 2014. Vol. 19. P. 708–716.
81. Stasiuk W., Szopa A., Serefko A., Wyska E., Świąder K., Dudka J., Wlaz P., Poleszak E. Influence of the selective antagonist of the NR2B subunit of the NMDA receptor, traxoprodil, on the antidepressant-like activity of desipramine, paroxetine, milnacipran, and bupropion in mice // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2017. Vol. 124. P. 387–396.
82. Steen A., Den Boer J.A. A double-blind six months comparative study of milnacipran and clomipramine in major depressive disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 1997. Vol. 12, N 5. P. 269–2681.
83. Swain S., Behera A., Dinda S.C., Patra C.N., Jammula S., Beg S., Rao M.E. Formulation Design, Optimization and Pharmacodynamic Evaluation of Sustained Release Mucoadhesive Microcapsules of Venlafaxine HCl // *Indian J. Pharm. Sci*. 2014. Vol. 76. P. 354–363.
84. Tamiya J., Dyck B., Zhang M., Phan K., Fleck B.A., Aparicio A., Jovic F., Tran J.A., Vickers T., Grey J., Foster A.C., Chen C. Identification of 1S,2R-milnacipran analogs as potent norepinephrine and serotonin transporter inhibitors // *Bioorg Med. Chem. Lett*. 2008. Vol. 18. P. 3328–3332.
85. Thase M.E., Entsuah A.R., Rudolph R.L. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors // *Br. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 178. P. 234–241.
86. van Praag H.M. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression // *Psychopharmacol. Bull*. 1984. Vol. 20. P. 599–602.
87. Vickers T., Dyck B., Tamiya J., Zhang M., Jovic F., Grey J., Fleck B.A., Aparicio A., Johns M., Jin L., Tang H., Foster A.C., Chen C. Studies on a series of milnacipran analogs containing a heteroaromatic group as potent norepinephrine and serotonin transporter inhibitors // *Bioorg Med. Chem. Lett*. 2008. Vol. 18. P. 3230–3235.
88. von Frenckell R., Anseau 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. Vol. 5. P. 49–56.
89. Wolak M., Siwek A., Szewczyk B., Poleszak E., Pilc A., Popik P., Nowak G. Involvement of NMDA and AMPA receptors in the antidepressant-like activity of antidepressant drugs in the forced swim test // *Pharmacol. Rep*. 2013. Vol. 65. P. 991–997.
90. Wong D.T., Bymaster F.P., Mayle D.A., Reid L.R., Krushinski J.H., Robertson D.W. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake // *Neuropsychopharmacology*. 1993. Vol. 8. P. 23–33.
91. Yadav A.V., Urade M.N. Preparation and evaluation of chitosan containing mucoadhesive buccal films of venlafaxine hydrochloride // *Res. J. Pharm. Technol*. 2010. Vol. 3. P. 1213–1217.
92. Zhang Y., Yang Y., Zhao S., Yang Z., Yang H., Fawcett J.P., Li Y., Gu J., Sun T. Phenolic esters of O-desmethylvenlafaxine with improved oral bioavailability and brain uptake // *Molecules*. 2013. Vol. 18. P. 14920–14934.

## АНТИДЕПРЕССАНТЫ – ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА: 30-ЛЕТНЯЯ ИСТОРИЯ

Д.С. Данилов

На основании анализа литературных первоисточников впервые проводится подробная систематизация данных об истории антидепрессантов группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. В историческом контексте описываются теоретические предпосылки для их создания. Приводятся хронологические данные о синтезе и введении в практику их представителей. Анализируется история клинической оценки силы их антидепрессивной активности, эффективности при тревожных расстройствах и способности ослаблять

боль. Описываются новые направления в психофармакологии, развитие которых отчасти было стимулировано появлением ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина.

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

### 30-YEARS HISTORY OF SEROTONIN-NOREPINEPHRINE REUPTAKE INHIBITORS (SNRI ANTIDEPRESSANTS)

D.S. Danilov

This article is a systematic presentation of data concerning history of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors. The author analyses the literary sources and looks at theoretical prerequisites for development of the SNRI antidepressants. The article contains chronological information about synthesis and use of these medications as well as information about potency of their antidepressive effects and their efficacy in anxiety disorders and pain reduction.

The author describes the new directions in psychopharmacology that appear to be associated with development of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors.

**Key words:** antidepressants, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, 'dual' effect antidepressants, venlafaxine, milnacipram, duloxetine, desvenlafaxine, levomilnacipram, history of psychopharmacology, history of psychopharmacotherapy

---

**Данилов Дмитрий Сергеевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделением Клиники психиатрии им.С.С.Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им.И.М.Сеченова; e-mail: clinica2001@inbox.ru