

МЕСТО ИКСЕЛА В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ¹

С. Каспер

Австрия

Несмотря на высокую распространенность депрессии, статистические данные показывают, что от 30% до 65% всех больных не обращаются за медицинской помощью, и еще меньше (18% в Европейском исследовании DEPRES) из обратившихся к психиатру получают терапию антидепрессантами (18). Является ли недостаточный уровень назначения антидепрессантов следствием недостатка средств, позволяющих адекватно лечить депрессию, или есть иные факторы, влияющие на решение врача? В настоящей работе рассмотрена роль антидепрессантов, в особенности – нового антидепрессанта иксела, в лечении большой депрессии.

Считается, что патогенез депрессии включает функциональный дефицит норадренергической и/или центральной серотонинергической нейротрансмиссии (32). Такая биохимическая гетерогенность позволяет предположить, что максимальная антидепрессивная активность может быть обнаружена у средств, влияющих на обе системы – норадренергическую и серотонинергическую. В настоящее время в арсенале средств для лечения депрессии присутствуют два основных класса лекарств: трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Хотя мета-анализ, охватывающий 55 двойных слепых исследований, показал, что оба класса лекарственных средств одинаково эффективны в терапии депрессивных расстройств у амбулаторных больных, было обнаружено, что ТЦА существенно эффективнее при лечении пациентов, госпитализированных в связи с депрессией, или в случаях тяжелой депрессии (1). Другие исследования также продемонстрировали, что СИОЗС уступают ТЦА в эффективности у пациентов с тяжелой депрессией (7, 8, 11, 13, 21).

Эффективность ТЦА обусловлена ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина (26). Кроме того, ТЦА взаимодействует с различными постсинаптическими рецепторами, в том числе с адренергическими, мускариновыми и гистамин-

ергическими. Неспецифическое связывание ТЦА с этими рецепторами становится причиной разнообразных побочных эффектов, включая сухость во рту, запор, тремор, потливость, седацию, сонливость, а также нарушения зрения и слуха (29). Кроме того, применение ТЦА может вызывать побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (постуральная гипотензия, тахикардия), а при высокой дозе ТЦА – изменения ЭКГ (удлинение интервала PQ, комплекса QRS и интервала QT) (24). В связи с этим ТЦА могут быть смертельно опасны при намеренной или случайной передозировке.

Другой класс антидепрессантов – СИОЗС – был разработан для того, чтобы воздействовать на серотонинергическую систему более прицельно, чем это делают ТЦА. Предполагалось, что СИОЗС будут эффективными антидепрессантами, обладающими лучшим, чем ТЦА, профилем переносимости. В значительной мере эта цель была достигнута: СИОЗС широко используются для лечения пациентов с депрессией, особенно при нетяжелых формах заболевания, и имеют хорошую переносимость (1, 7, 8, 11, 13, 21).

Несмотря на наличие в арсенале психиатров ТЦА и СИОЗС, по-прежнему ощущается потребность в антидепрессанте, который сочетал бы высокую эффективность при тяжелых депрессиях с хорошей переносимостью. Это особенно важно, учитывая положительное влияние хорошей переносимости на приверженность пациента лечению, и, следовательно, на успех лечения (21,31). Милнаципран (иксел, Пьер Фабр Медикамент, Франция) – это новый антидепрессант, соответствующий этим требованиям: его эффективность была подтверждена в ряде плацебо-контролируемых и сравнительных исследований у пациентов с выраженной и умеренной депрессией, при этом иксел обладает хорошей переносимостью (16, 17, 19, 20, 30).

Иксел селективно ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина (СИОЗСН), не влияя на постсинаптические холинергические, адренергические, H₁-гистаминергические, Э₉-допаминергические или серотонинергические рецепторы (5, 25). Отсутствие взаимодействия с постсинаптическими рецепторами обеспечивает благоприятный профиль

¹ Расширенный реферат статьи, опубликованной в Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. – 1997. – N 12. – S. 135–141, представлен компанией Janssen-Silag.

переносимости иксела. В частности, иксел, в отличие от ТЦА, почти не влияет на сердечно-сосудистую систему (23). Таким образом, намеренная или случайная передозировка милнаципрапа не сопряжена с фатальным риском. В настоящее время известно о 15 пациентах, намеренно принявших до 4 г иксела; во всех случаях исход был благоприятным, ни один из пациентов не умер.

Данные плацебо-контролируемых и сравнительных исследований с ТЦА и СИОЗС свидетельствуют, что иксел является эффективным антидепрессантом, особенно при лечении пациентов с тяжелой депрессией (16, 17, 19, 20, 30). В этой работе рассматривается место иксела в современном арсенале антидепрессантов.

Клинические исследования иксела

Было проведено три многоцентровых плацебо-контролируемых исследования эффективности иксела в терапии больших депрессивных эпизодов (17, 20). Был проведен мета-анализ результатов этих исследований в подгруппе пациентов, получавших иксел в дозе 50 мг два раза в день (27). Все три исследования имели сходный дизайн и методологию; совокупная группа получавших иксел (50 мг) составила 227 пациентов, плацебо – 211. Кроме того, был проведен отдельный анализ результатов применения иксела у госпитализированных пациентов с тяжелой депрессией (97 больных) по сравнению с плацебо (78 больных).

Эффективность иксела оценивалась по шкале оценки депрессии Montgomery-Asberg (MADRS), шкале оценки депрессии Hamilton (HDRS) и шкале Общего Клинического Впечатления (CGI) (15, 24, 23). Анализ проводился по данным всех включенных в исследования пациентов (intent-to-treat) с переносом данных последней точки наблюдения на конечную точку исследования.

Иксел (50 мг два раза в день) был существенно более эффективным, чем плацебо, у всех пациентов с большой депрессией. В конечной точке исследования среднее различие между группами получавших иксел и плацебо составило 2,34 балла по шкале HDRS и 3,65 балла по шкале MADRS. Европейский Колледж Нейропсихофармакологии (12) определил такой порядок различий как существенный и установил, что подобные различия характеризуют клиническую значимость эффективности лекарства по сравнению с плацебо. Милнаципрап оказался также эффективнее плацебо у госпитализированных пациентов с большой депрессией.

Эффективность иксела 50 мг два раза в день при лечении тяжелой депрессии была также изучена в сравнении с имипрамином в шести двойных слепых сравнительных исследованиях (75 мг два раза в день в пяти работах, и 50 мг два раза в день у пожилых – в одной). Еще в одном исследовании проведено сравнение эффективности иксела 50 мг два раза в день с кломипрамином 75 мг два раза в день у пациентов с большими депрессивными эпизодами.

Мета-анализ исследований иксела с имипрамином сравнивал средневзвешенные величины оценки по шкалам MADRS и HDRS всех рандомизированных пациентов (intent-to-treat) с переносом данных последней точки наблюдения на конечную точку исследования. Данные мета-анализа свидетельствуют, что иксел и имипрамин одинаково эффективны в лечении большой депрессии у госпитализированных пациентов (27).

Обзор двух многоцентровых двойных слепых рандомизированных сравнительных исследований иксела (50 мг два раза в день) с флуоксетином (20 мг в день) и флувоксамином (100 мг два раза в день), охвативших 306 пациентов с большими депрессивными эпизодами, был осуществлен J.Lopez-Ibor и соавт. (19). Мета-анализ показал существенное превосходство иксела над СИОЗС как по изменению показателей MADRS (4,17 балла) и HDRS (2,61 балла), так и по частоте наступления эффекта по обоим шкалам (19). Такие различия считаются клинически и статистически значимыми (12).

Профиль переносимости антидепрессантов

При лечении пациентов с большими депрессивными эпизодами, особенно при тяжелой депрессии, эффективная терапия возможна только при условии, если она приемлема для пациента (21, 31). Одним из важных факторов, определяющих приверженность пациента лечению, является минимальное количество побочных эффектов лекарственного средства. Несмотря на то, что ТЦА очень эффективны в лечении тяжелой депрессии, их применение часто сопровождается развитием побочных эффектов, которые могут приводить к уменьшению дозы или прекращению лечения. В сравнительных исследованиях иксела с ТЦА частота прекращения лечения в связи с побочными эффектами в группе, получавших милнаципрап (7,6%), была почти в два раза ниже, чем в группе ТЦА (14,8%) (16). Таким образом, иксел существенно лучше переносится, чем имипрамин.

При сопоставлении частоты и выраженности побочных эффектов, вызванных икселом, с побочными эффектами других антидепрессантов по данным сравнительных исследований (табл. 1), видно, что профиль переносимости милнаципрапа существенно благоприятнее, чем у ТЦА. Единственным побочным эффектом, чаще встречавшимся при применении иксела, была дизурия (2,1% против 0,6% при лечении ТЦА и 0,3% при лечении СИОЗС). По всей видимости, это явление обусловлено норадренергическим влиянием иксела, при том, что милнаципрап не обладает ингибирующим действием на альфа-1-адренорецепторы. Таким образом, пациенты с риском дизурических расстройств (мужчины с заболеваниями простаты) должны находиться под наблюдением во время применения иксела. У пациентов с дизурией милнаципрап применять не следует.

Известно, что ТЦА часто вызывают постуральную гипотензию, а при передозировке могут стать

причиной фатальных нарушений ритма сердца (16, 25). Иксел вызывает незначительное увеличение частоты сердечных сокращений; изменения артериального давления при использовании милнаципрана не существенны. Частота ортостатической гипотензии (то есть снижения АД более чем на 20 мм рт. ст) при применении иксела была гораздо меньше, чем при использовании ТЦА. Существует также различие между влиянием ТЦА и милнаципрана на электрофизиологическую деятельность сердца. При анализе 2 182 ЭКГ 939 пациентов, получавших иксел, ТЦА, СИОЗС и плацебо, было обнаружено, что милнаципран не изменял интервал PQ, комплекс QRS и скорректированный интервал QT, в то время как ТЦА увеличивали все три показателя.

Профили переносимости иксела и СИОЗС количественно близки (табл. 1). При применении милнаципрана реже, чем при использовании СИОЗС, встречались желудочно-кишечные расстройства и тревога. В группе, получавших СИОЗС, чаще выявлялись тошнота, понос и гипотензия (20,1%, 3,5% и 2,3% соответственно), чем при применении иксела (11,2%, 1,6% и 1,0% соответственно). С другой стороны, милнаципран чаще вызывал головную боль, сухость во рту и дизурию (8,4%, 7,9% и 2,1% соответственно), чем СИОЗС (4,1%, 3,8% и 0,3% соответственно).

В табл. 2 представлена частота серьезных побочных эффектов, связанных с неэффективностью ле-

чения (суицидов или суицидальных попыток) при применении иксела, ТЦА и СИОЗС. Число таких событий на 100 пациентов в течение года при лечении икселом составило 6,46, ТЦА – 8,99. При применении СИОЗС этот показатель оказался существенно выше, достигнув 22,9. Тем не менее, интерпретация этих данных требует известной осторожности в связи с небольшим числом пациентов. Таким образом, профиль переносимости иксела выгодно отличается от ТЦА и близок к таковому СИОЗС. По всей вероятности, это объясняется селективностью фармакологического действия милнаципрана, в особенности, отсутствием влияния на постсинаптические рецепторы (5). Часто встречается при применении ТЦА сухость во рту и запор, связанные с антихолинергическим действием ТЦА, редко обнаруживаются при использовании иксела, поскольку милнаципран не действует на мускаринергические рецепторы. Поскольку иксел не обладает сродством к альфа-1-адренорецепторам и H₁-гистаминовым рецепторам, терапия милнаципраном реже, чем ТЦА, сопровождается появлением усталости.

Обсуждение

Позволяет ли сделанный обзор плацебо-контролируемых и сравнительных исследований определить место иксела в арсенале современных антидепрессантов? Милнаципран является эффективным антидепрессантом. Его эффективность была показана у амбулаторных и госпитализированных пациентов с большими депрессивными эпизодами умеренной и выраженной степени тяжести (16, 17, 19, 20, 30). Эффективность иксела не уступает таковой ТЦА у госпитализированных пациентов с тяжелой депрессией (16). Сравнительные исследования с СИОЗС (флуоксетином и флувоксамином) показали, что иксел при лечении тяжелой депрессии превосходит СИОЗС по эффективности (3, 19). Таким образом, было подтверждено предположение о том, что для максимально эффективной терапии депрессивных нарушений, особенно при тяжелой депрессии, необходимо воздействие на обе системы обратного захвата моноаминов – серотонина и норадреналина.

Профиль переносимости иксела выгодно отличается от переносимости ТЦА; можно предположить, что милнаципран может быть с успехом применен у пациентов, не переносящих ТЦА. Это может оказаться особенно ценным, например, у пожилых больных, или при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Снижение частоты и

Таблица 1

Сравнение побочных эффектов иксела (50 мг два раза в день), ТЦА и СИОЗС

Иксел >ТЦА	ТЦА>Иксел
Дизурия (2,1% vs. 0,6%)	Сухость во рту (37,3% vs.7,9%)
	Запор (14,9% vs.6,5%)
	Тремор (12,8% vs.2,5%)
	Потливость (12,2% vs.4,3%)
	Сонливость (10,5% vs.2,3%)
	Усталость (8,9% vs.2,5%)
	Головокружение (8,5% vs. 1,5%)
	Нарушения зрения (5,9% vs.1,6%)
	Нарушения вкуса (4,7% vs.1,3%)
	Общее недомогание (4,1% vs.1,5%)
	Понос (3,4% vs.1,7%)
Иксел>СИОЗС	СИОЗС>Иксел
Головная боль (8,4% vs. 4,1%)	Тошнота (20,1% vs.11,2%)
Сухость во рту (7,9% vs.3,9%)	Понос (3,5% vs. 1,6%)
Дизурия (2,1% vs.0,3%)	Гипотензия (2,3% vs.1,0%)

Примечание: > – побочные эффекты встречаются в одной группе в два и более раза чаще, чем в другой.

Таблица 2

Частота серьезных побочных эффектов, связанных с неэффективностью лечения икселом, ТЦА и СИОЗС

Препараты	Число пациентов	Общая продолжительность (пациенто-лет)	Суицидов	Суицидальных попыток	Событий на 100 пациенто-лет
Иксел	4006	975,27	14	49	6,46
ТЦА	940	177,68	3	13	8,99
СИОЗС	344	47,9	1	10	22,9

выраженности побочных эффектов способствует приемлемости лечения для пациента (21, 31). Еще одним важным фактором, определяющим безопасность назначения антидепрессантов, является риск, сопряженный с их передозировкой.

Иксел так же хорошо переносится, как СИОЗС, демонстрируя при этом большую эффективность, особенно у пациентов с тяжелой депрессией. Милнаципран представляет собой полезную альтернативу СИОЗС в случаях, когда необходима высокая эффективность в сочетании с хорошей переносимостью.

Есть и иные факторы, помимо эффективности и переносимости, которые влияют на позиционирование антидепрессанта в клинической практике. Так, простой режим дозирования более удобен для пациента, чем сложные схемы применения, предъявляющие дополнительные требования к организации лечебного процесса (22, 31). Иксел принимают два раза в день, без каких-либо особых требований к диете. Частота приема определяется временем полувыведения препарата: быстрое полувыведение вынуждает принимать препарат чаще; в то же время средства с большим временем полувыведения характеризуются большим интервалом между приемами, что способствует приемлемости лечения для пациента. С другой стороны, большое время полувыведения может в определенной ситуации оказаться недостатком препарата, например, когда необходимо прекратить лечение из-за побочного эффекта. Время полувыведения иксела составляет примерно восемь часов; милнаципран не образует активных метаболитов (28). Поэтому иксел принимают два раза в день. При необходимости лечение милнаципраном может быть быстро прекращено. В отличие от иксела, флуоксетин имеет фармакологически активный метаболит со временем полувыведения 9–15 дней, а равновесное состояние при длительном приеме флуоксетина достигается на 4–6-й неделе. Таким образом, при приеме флуоксетина риск лекарственных взаимодействий сохраняется на протяжении 5 недель после прекращения приема флуоксетина (4).

Равновесное состояние при приеме милнаципрана достигается в течение двух дней, при этом препарат не кумулируется при длительном применении (24). Поскольку иксел имеет предсказуемую фармакокинетику с небольшой межиндивидуальной вариабельностью, нет необходимости индивидуально титровать его дозу. Таким образом, можно начинать лечение с полной дозы. Единственное исключение составляют пациенты с почечной недостаточностью, у которых необходимо снижение дозы. В отличие от ТЦА, которые часто применяют в субоптимальных дозах, особенно в амбулаторном режи-

ме, благоприятный профиль переносимости милнаципрана позволяет использовать его в оптимальных дозах у подавляющего большинства пациентов (21, 22, 24).

Многие пациенты с депрессией, особенно пожилые или страдающие хроническими сопутствующими заболеваниями, наряду с антидепрессивной терапией принимают иные лекарства. В связи с этим при назначении антидепрессивной терапии следует учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Например, многие препараты, как психотропные, так и средства иного назначения, метаболизируются в системе цитохрома Р 450. Поскольку иксел не взаимодействует с системой цитохрома Р 450, и поскольку милнаципран слабо и ненасыщаемо связывается с белками плазмы, риск лекарственного взаимодействия при использовании иксела очень невелик (5). Исследования лекарственного взаимодействия не обнаружили признаков взаимодействия милнаципрана с другими психотропными препаратами, такими как литий, бензодиазепины, левомепромазин и карбамазепин, так что при совместном применении с милнаципраном нет необходимости изменять их дозу. Скорость наступления эффекта антидепрессанта влияет на его эффективность. Было показано, что время наступления эффекта иксела, измеренное с помощью шкал MADRS и HDRS, не отличается существенно от времени наступления эффекта других антидепрессантов (19).

В настоящее время все больший вес в определении целесообразности назначения того или иного лекарства приобретают фармакоэкономические соображения. При использовании новых лекарств, стоимость которых, как правило, выше, чем стоимость давно утвердившихся в практике средств, следует учитывать показатель цена-эффект. Для сравнения иксела с ТЦА и СИОЗС по показателю цена-эффект для лечения одного острого эпизода тяжелой депрессии была применена методика анализа дерева решений в условиях французской национальной системы здравоохранения (9). Эта модель показала, что, хотя стоимость иксела выше, чем ТЦА или СИОЗС, его высокая эффективность и хорошая переносимость, а также большая вероятность использования полной терапевтической дозы при хорошей приверженности пациента лечению, делают иксел адекватной альтернативой ТЦА и СИОЗС в лечении тяжелой депрессии, в том числе по показателю цена-эффект.

В заключение, иксел обладает несколькими качествами, делающими его средством первого выбора при лечении большинства пациентов с депрессией, в том числе с ее тяжелыми формами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson I.M., Tomenson B.M. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants // *J. Psychopharmacology*. – 1994. – Vol. 8. – P. 238–249.

2. Angst J. The prevalence of depression // *Antidepressant therapies at the dawn of the 3rd Millennium / M.Briley, S.Montgomery (Eds.)*. – Martin Dunitz, London, 1997 in press.

3. Ansseau M., Papart P., Troisfontaines B. et al. Controlled

- comparison of milnacipran and fluoxetine in major depression // *Psychopharmacology Berlin*. – 1994. – Vol. 114. – P. 131–137.
4. Benfield P., Heel R., Lewis S. Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness // *Drugs*. – 1986. – Vol. 32. – P. 481–508.
5. Briley M., Moret C. Specific serotonin/noradrenaline reuptake inhibiting antidepressants // *Antidepressants: current trends and future direction* / P.Skolnick (Ed.). – Humana Press, 1997. – P. 35–52.
6. Briley M., Prost J., Moret C. Preclinical pharmacology of milnacipran // *Clin. Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 11. – P. 9–14.
7. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: a clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicentre study // *Psychopharmacol.* – 1986. – Vol. 90. – P. 131–138.
8. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicentre study // *J. Affect. Dis.* – 1990. – Vol. 18. – P. 289–299.
9. Dardennes R., Berdeaux G., Lafuma A., Fagani F. Milnacipran: a new cost-effective SNRI alternative in the treatment of depressed patients // *Eur. Psychiatry*, 1997 in press.
10. DeVane C.L. Pharmacokinetics of the newer antidepressants: clinical relevance // *Am. J. Med.* – 1994. – Vol. 97, Suppl. 6A. – P. 13S–23S.
11. Edwards J.G. Selective serotonin reuptake inhibitors // *Br. Med. J.* – 1992. – Vol. 304. – P. 1644–1646.
12. European College of Neuropsychopharmacology. Clinical relevance of response and improvement in psychopharmacology // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1995. – Vol. 5. – P. 511–533.
13. Finley P.R. Selective serotonin reuptake inhibitors: pharmacological profiles and potential therapeutic distinctions // *Ann. Pharmacother.* – 1994. – Vol. 28. – P. 1359–1369.
14. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (revised). – Rockville, MD: National Institute for Mental Health; Psychopharmacology Research Branch, 1976.
15. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 12. – P. 56–62.
16. Kasper A., Pletan Y., Solles A., Toumoux A. Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with major depression: a summary of clinical trial results // *Clin. Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 11. – P. 35–39.
17. Lecrubier L., Pletan Y., Solles A. et al. Clinical efficacy of milnacipran: placebo controlled trials // *Clin. Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 11. – P. 29–33.
18. Lepine J. European perspective on depression: The patient's view. – 8th ECNP Congress, Venice, Italy, 1995. – P. 1–2, abstract.
19. Lopez-Ibor J., Guelfy J., Pletan Y. et al. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression // *Clin. Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 11. – P. 41–46.
20. Macher J., Sichel J., Serre C. Double blind placebo controlled study of milnacipran in hospitalised patients with major depressive disorders // *Neuropsychobiol.* – 1989. – Vol. 22. – P. 77–82.
21. Martin R., Hilton S., Kerry S., Richards N. General practitioners' perceptions of the tolerability of antidepressant drugs: a comparison of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants // *Br. Med. J.* – 1997. – Vol. 314. – P. 649–651.
22. Moller H.J., Volz H.R. Drug treatment of depression in the 1990s. An overview of achievements and possibilities // *Drugs*. – 1996. – Vol. 52. – P. 625–638.
23. Montgomery S., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.
24. Montgomery A., Prost J.R., Solles A., Briley M. Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview // *Clin. Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 11, Suppl. 4. – P. 47–51.
25. Moret C., Charveron M., Finberg J.P.M. et al. Biochemical profile of midalcipran (F2207), 1-phenyl-1-diethyl-amino-carbonyl-2-aminomethyl-cyclopropane (Z) hydrochloride, a potential fourth generation antidepressant drug // *Neuropharmacology*. – 1985. – Vol. 24. – P. 1211–1219.
26. Potter W., Rudorfer M., Manji H. The pharmacologic treatment of depression // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 633–642.
27. Puech A., Montgomery S., Prost J. et al. Milnacipran, a new serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability // *Intern. Clin. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – P. 99–108.
28. Puozzo C., Filaquier C., Briley M. Plasma levels of F2207, midalcipran, a novel antidepressant, after single oral administration in volunteers // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1985. – Vol. 20. – P. 291–292.
29. Richelson E. Antimuscarinic and other receptor-blocking properties of antidepressants // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1983. – Vol. 58. – P. 40–46.
30. Serre C., Clerc G., Escande M. An early clinical trial of midalcipran, 1-phenyl-1-diethyl-amino-carbonyl-2-aminomethyl-cyclopropane (Z) hydrochloride, a potential fourth generation antidepressant // *Curr. Ther. Res.* – 1986. – Vol. 39. – P. 156–164.
31. Sussman N. The potential benefits of serotonin receptor-specific agents // *J. Clin. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 55. – P. 45–51.
32. Van Praag H. Studies in the mechanisms of action of serotonin precursors in depression // *Psychopharmacol. Bull.* – 1984. – Vol. 20. – P. 599–602.

THE PLACE OF MILNACIPRAN IN THE TREATMENT OF DEPRESSION

S. Kasper

Modern community-based studies have revealed high prevalence rates for major depression in adults. Despite this high prevalence, many depressed individuals do not seek treatment and only a minority of those that do are prescribed antidepressants. This paper considers the role of antidepressants, especially of milnacipran in the treatment of major depression.

Milnacipran inhibits the reuptake of serotonin and noradrenaline (SNRI) in a selective manner without affecting various postsynaptic receptor sites; this results in a favourable tolerability profile of the drug.

Minimising adverse events is important to enhance patient compliance and facilitate the administration of therapeutic doses of antidepressants. Data from placebo-controlled trials and the results of comparator studies involving TCAs and SSRIs have confirmed that milnacipran is an effective and well tolerated antidepressant, particularly useful in patients with severe depression. A recent pharmacoeconomic study has confirmed that milnacipran is a cost effective alternative to TCAs and SSRIs in the treatment of severe depression.