

УДК 615.214.32+(091)

ИСТОРИЯ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ СОВРЕМЕННОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

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*

Исторический экскурс, посвященный трициклическим антидепрессантам (ТЦА), продолжает серию аналитических исследований, освещающих события из истории психофармакотерапии. Ранее нами была проведена систематизация и анализ данных из истории селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), мультимодальных серотонинергических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) и атипичных нейролептиков¹. При работе над настоящим исследованием мы в большей степени, чем ранее столкнулись с проблемой противоречивости мнений, высказываемых при описании исторических событий, особенно в современной литературе. Многие из таких разногласий по возможности были устранены при помощи изучения литературных первоисточников. Те исторические факты (обычно правильность хронологии), подлинность которых нам не удалось установить точно, обозначены в тексте символом «*». Мы будем признательны читателю за помощь в определении правильности этих данных. Настоящий исторический экскурс представляется важным 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 почти из 70-летней истории ТЦА.

¹ См. журналы: Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2015, № 1; Психиатрия и психофармакотерапия, 2015, № 5–6; Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2017, № 5; Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2017, № 9; Человек и Лекарство – Казахстан, 2018, № 3; Социальная и клиническая психиатрия, 2018, № 2; Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2018, № 4.

Появление первых ТЦА: имипрамин и амитриптилин (1948 г.* – начало 70-х гг. XX в.)

Экспериментальное соединение G-22355, которое в дальнейшем получило название *имипрамин* и положило начало группе ТЦА, было синтезировано химиками швейцарской фармацевтической компании «Geigy» F.Häflinger и W.Schindler [91]. Это произошло в 1948 году (по другим данным, в 1951 г.*) при помощи модификации молекулы прометазина в процессе поиска новых лекарственных средств среди трициклических соединений – производных иминодобензила. Первые исследования показали, что при применении некоторых их представителей развиваются седативный, антигистаминный, анальгетический и спазмолитический эффекты. Однако интерес руководства «Geigy» к этой группе соединений вскоре угас. Оценка их клинических эффектов возобновилась только в 1956 году. Этому способствовала появившаяся перед этим новость о том, что применение трициклического соединения хлорпромазина улучшает состояние больных шизофренией. После этого события начальник отдела фармакологии «Geigy» R.Domenjос заинтересовался поиском новых трициклических соединений в надежде создать новые лекарственные средства с эффектами, подобными действию хлорпромазина [70]. Сотрудники компании снова обратили внимание на ранее созданные ими соединения из группы производных иминодобензила.

Вероятно, из-за большого сходства строения молекул соединения G-22355 и хлорпромазина (структура боковой цепи обоих молекул идентична, G-22355 – иминодобензильное ядро, хлорпромазин – фенотиазинное ядро) G-22355 было выбрано сотрудниками «Geigy» для испытания при лечении больных шизофренией. Общеизвестно, что первоначальное исследование его клинических эффектов было

проведено врачом, не имевшим научной степени, R.Kuhn в швейцарской кантональной психиатрической клинике коммуны Мюнстерлинген, расположенной на Боденском озере. Терапия оказалась неэффективной у больных шизофренией, а психическое состояние некоторых из них даже ухудшилось. Однако был отмечен положительный эффект у одной, а затем еще у двух больных с депрессивной симптоматикой. Дальнейшее наблюдение было продолжено у 37 больных эндогенной и реактивной депрессией. Состояние примерно 65% этих пациентов улучшилось [79].

Первые данные о клинических эффектах G-22355, полученные R.Kuhn при лечении 40 больных депрессией, были опубликованы им в 1957 году [80] в издании *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. На немецком языке R.Kuhn сообщил о том, что терапия имипрамина ослабляет симптомы депрессии, но неодинаково при разных ее формах [84], что терапевтический эффект развивается отсрочено, а также описал нежелательные явления, наблюдавшиеся при лечении. Он оставил открытым вопрос, сокращает ли терапия длительность фазы эндогенной депрессии [84]. Как позже вспоминал сам R.Kuhn, он сознательно избегал использования в исследовании рейтинговых шкал, а полагался только на клинический опыт врачей и медицинских сестер [62]. Этот пример ярко иллюстрирует тот факт, что в прошлом верные выводы об эффектах лекарственных средств делались обычными врачами на основании наблюдений без применения не существовавших тогда методов доказательной медицины. В том же году R.Kuhn представил свои данные на II Всемирном конгрессе психиатрии в Цюрихе. На конгрессе было мало слушателей, поэтому сообщение осталось почти незамеченным [60], хотя некоторые из них, например психиатр из Канады H.Lehmann, внимательно выслушали доклад и использовали представленные данные в своей дальнейшей работе [69] (по другим данным [63], он прочитал статью R.Kuhn, после чего заказал образцы G22355*).

Вскоре результаты первого исследования эффективности имипрамина при лечении депрессии были подтверждены известным швейцарским психиатром P.Kielholz (совместно с R.Battegay) [74]. Немецкие психиатры H.H.Meyer и W.Schmitt провели исследование в знаменитой Гейдельбергской клинике в Германии и установили, что терапия имипрамина сокращает длительность депрессивных фаз [84], то есть был получен ответ на вопрос, который оставался открытым после завершения исследования R.Kuhn. W.Schmitt также подтвердил наблюдение R.Kuhn о том, что имипрамин не одинаково эффективен при различных вариантах депрессии [84]. Результаты лечения оказались неудовлетворительными при депрессиях с бредом и при агитированной депрессии [84]. После обнародования всех этих данных психиатрическое сообщество, наконец, с энтузиазмом

отнеслось к возможности медикаментозного лечения депрессии.

В 1958 году в Риме на I Конгрессе международной коллегии нейропсихофармакологии были представлены новые сообщения об эффектах имипрамина. В течение нескольких следующих лет было опубликовано большое число новых работ европейских психиатров, посвященных его клиническим эффектам. Одна из них проводилась швейцарским психиатром J.Angst. В интервью, данном им П.В.Морозову и опубликованному в 2012 году [34], он вспоминал, что его «первое настоящее психофармакологическое исследование», начатое в 1959 году, было посвящено изучению клинических эффектов имипрамина при стационарном и амбулаторном лечении 200 пациентов, страдающих депрессией. Из яркого описания J.Angst событий, связанных с этим исследованием, очевидно, с каким энтузиазмом в то время психиатры вели исследовательскую работу.

В 1959 году канадский психиатр немецкого происхождения H.Lehmann [81], работавший директором Верденского протестантского госпиталя в Монреале, опубликовал результаты первого исследования клинических эффектов имипрамина в Канаде. В США имипрамин первыми применили С.Н.Cahn и R.Erteuil [цит. по 11]. Результаты первого в истории плацебо-контролируемого исследования эффектов терапии имипрамина были представлены в 1959 году английскими психиатрами J.Ball и L.Kiloh [59]. В 1965 году психиатры из США G.Klerman и J.Cole обобщили результаты 23 плацебо-контролируемых исследований, в которых было обследовано около 1 000 больных (550 больных получали имипрамин) [78].

В конце 1957 года имипрамин стал доступен для применения в Швейцарии под торговым названием тофранил [8, 60], а весной следующего года – в других странах Европы. Однако широкого успеха среди психиатров лечение имипрамина сразу не имело [96]. В США он начал применяться в 1958 году* [37]. Использование имипрамина в СССР было начато примерно одновременно с его широким распространением в европейских странах. Сначала использовался препарат, производимый «Geigy»*. Вскоре под руководством М.Д.Машковского сотрудники Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. С.Орджоникидзе (ВНИХФИ) синтезировали молекулу имипрамина [4]. После этого он стал применяться в нашей стране в виде отечественного препарата имизин [46]. В 1959 году в Журнале невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова М.Д.Машковский и соавт. опубликовали [31] одну из первых статей, посвященных имипрамину отечественного производства. На стыке 50–60-х годов имизин уже был включен в отечественные фармакологические справочники [17].

Имипрамин стал не только родоначальником группы ТЦА, но и первым антидепрессантом со

стимулирующим действием. Внимание к имипрамину не ослабевает до сих пор. Он и сейчас применяется в клинической практике. Нередко имипрамин используется в качестве средства сравнения при проведении исследований клинических эффектов новых антидепрессантов. В последние десятилетия не раз публиковались специальные обзоры об истории открытия и применения имипрамина и биографические очерки о пионерах в исследовании его эффектов. Всего лишь несколько лет назад первая статья R.Kuhn, посвященная результатам исследования клинических эффектов имипрамина, была переведена на английский язык [62].

Вторым ТЦА, появившимся в распоряжении психиатров, стал *амитриптилин*. В 1960 году в надежде на получение нового антидепрессанта* специалисты швейцарской фармацевтической компании «Hoffmann-LaRoche» при помощи модификации молекулы имипрамина* синтезировали экспериментальное соединение Ro 4-1575 [68]. В это же время* молекула такой же химической структуры была создана в лаборатории датской фармацевтической компании «Lundbeck». В США амитриптилин был синтезирован на несколько лет раньше, чем в Европе. В 1958 году* в процессе поиска новых нейрорептиков специалисты американской фармацевтической компании Merck видоизменили молекулу одного из соединений с тиоксантеновым ядром [86] и синтезировали вещество МК-230 [56]. В дальнейшем Ro 4-1575, МК-230 и соединение, созданное в «Lundbeck», получили международное непатентованное название (МНН) амитриптилин.

В США его впервые применил психиатр F.Ауд при лечении 130 психически больных в больнице Франклин-Сквер в Балтиморе и установил его антидепрессивную активность. Первые сообщения о клинических эффектах амитриптилина, синтезированного различными фармацевтическими компаниями, появились в научной периодической печати в самом начале 60-х годов. В 1961 году* амитриптилин стал выпускаться для широкого применения «Hoffmann-LaRoche» под названием лароксил [94] и «Lundbeck» под названием саротен. В США он был одобрен для применения при лечении депрессии в 1961 году под торговым названием элавил. Все эти препараты производились в виде химического соединения амитриптилина гидрохлорид.

Советские психиатры начали использовать амитриптилин гораздо позже, чем их зарубежные коллеги. Видимо, это произошло только в конце 60-х годов. В 1967 году в шестом издании пособия «Лекарственные средства» М.Д.Машковский не упоминал ни об одном ТЦА, кроме имипрамина [28]. Разрыв почти в 10 лет между началом применения амитриптилина в нашей стране и за рубежом – значительное отставание даже для того периода. Хлорпромазин и имипрамин, введенные в клиническую практику ранее, стали широко применяться в СССР

практически одновременно с началом их широкого использования за рубежом.

Одними из первых психиатров, описавших собственный опыт применения амитриптилина в СССР были сотрудники Научно-исследовательского психоневрологического института (НИПНИ) им. В.М.Бехтерева И.Н.Михаленко и Ю.Л. Нуллер* [44]. В 1964 году в статье «Дифференцированная терапия эндогенной депрессии» они представили результаты лечения 100 больных депрессией ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО), мелипрамином и амитриптилином. Было установлено, что амитриптилин более эффективен при лечении больных с бредовой и тревожной депрессиями, чем другие антидепрессанты. Авторы также указали, что при приеме амитриптилина часто развивается «анурия», которая купировалась после назначения неостигмина (прозерина). Парадоксально, но в 1966 году в другой работе Ю.Л.Нуллер писал: «О хороших результатах при терапии тревожных депрессий амитриптилином имеется значительная (зарубежная) литература, на выводы которой мы вынуждены ссылаться, не имея собственного опыта применения этого антидепрессанта» [5]. В 1970 году в СССР для широкого применения уже были доступны 2 препарата амитриптилина, производимые в Югославии и Чехословакии – триптизол и амитриптилин [49]. Во второй половине 60-х годов в нашей стране был синтезирован амитриптилина малеинат (соединение амитриптилина с малеиновой кислотой). Он отличался от амитриптилина гидрохлорида большей относительной молекулярной массой и поэтому применялся в более высоких дозах. Одно из первых сообщений о его клинических эффектах было опубликовано И.Н.Михаленко и Ю.Л.Нуллером в 1967 году [33]. Его фармакологические свойства описала латвийский фармаколог С.К.Германе [14]. В начале 70-х годов амитриптилина малеинат был разрешен для широкого использования в СССР в виде препарата дамилен.

В 60-е годы было создано несколько комбинированных психотропных препаратов, в состав которых входил амитриптилин. С середины 60-х годов в научной периодической печати стали появляться сообщения [88] о препарате лимбитрол, в состав которого входил амитриптилин и транквилизатор хлордиазепоксид. Он был создан в лаборатории «Hoffmann-LaRoche» и в дальнейшем применялся в Европе и США. Во второй половине 60-х годов появились сообщения о препаратах этрафон [64], триавил [97] и триптафен [82], представлявших собой комбинацию амитриптилина и нейрорептика перфеназина. Европейское медицинское агентство также упоминает о существовании комбинированного препарата, в состав которого входили амитриптилин и транквилизатор медазепам. По данным Министерства здравоохранения Испании, опубликованным в 2019 году, он до сих пор используется в этой стране под названием нобритол.

Первоначально появление комбинированных препаратов было воспринято с большим воодушевлением. Например, в 1973 году Ю.А.Александровский [3] писал, что «комбинация хлордiazепоксида и амитриптилина настолько хорошо зарекомендовала себя, что за рубежом в настоящее время выпускается препарат, содержащий комплекс стандартных доз этих веществ. Сообщается, что он превосходит по своим антидепрессивным свойствам амитриптилин, особенно тогда, когда необходимо устранение тревожно-ажитированных состояний и повышенной раздражительности» и «лимбитрол, в силу усиления под влиянием небольших доз амитриптилина, антитревожного и противодепрессивного эффекта хлордiazепоксида, предлагают применять при наиболее выраженных (вплоть до ажитации) степенях невротической тревоги и депрессии». Несмотря на такие оценки в дальнейшем интерес к комбинированным лекарственным средствам, содержащим амитриптилин, угас. Широкой популярности они не получили, хотя производились многими фармацевтическими компаниями под разными торговыми названиями. Например, в нашей стране применялся препарат амиксид, содержащий амитриптилин и хлордiazепоксид [51].

Создание амитриптилина привнесло значительное новшество в лечение больных депрессией. Быстро было установлено, что из-за выраженного седативного эффекта его применение гораздо эффективнее при лечении больных тревожной депрессией, чем терапия другими антидепрессантами, которые имелись в распоряжении психиатров в то время: имипрамино и ИМАО. Амитриптилин стал родоначальником группы седативных антидепрессантов. До сих пор он рассматривается в качестве золотого стандарта при проведении сравнительных клинических исследований эффектов новых антидепрессантов.

Значительное расширение группы ТЦА и начало применения кломипрамина при лечении неврозов (60–70-е гг. XX в.)

Вслед за открытием уникальной для своего времени способности имипрамина и амитриптилина ослаблять проявления депрессии в клиническую практику были введены новые ТЦА. В 60-е годы было зарегистрировано более 10-ти (дезипрамин, тримипрамин, мелитрацен, опипрамол, нортриптилин, протриптилин, доксефин, дибензепин, иприндол, кломипрамин, диметакрин, бутриптилин, ноксиптилин) и в 70-е годы – более 5-ти их представителей (амоксапин, мапротилин, лофепрамин, метапрамин, кинупрамин, аминептин). Многие из них, несмотря на появление антидепрессантов новых поколений, до сих пор продолжают широко использоваться для лечения больных депрессией и другими психическими и даже соматическими заболеваниями.

В истории ТЦА, введенных в практику в 60–70-е годы, отдельного описания заслуживает история

кломипрамина в связи с особенностью его клинических эффектов. В 1964 году* специалисты «Geigy» (компания, в которой ранее был создан имипрамин) синтезировали экспериментальное средство G-34586. Первоначально оно стало известным под названием хлоримипрамин. В 1967 году ему было присвоено МНН кломипрамин. В этом же году кломипрамин был официально одобрен для лечения больных депрессией в Европе. Североамериканским психиатрам он был недоступен еще два десятилетия. В США его использование разрешили только в 1989 году после проведения 3-ей фазы собственных клинических испытаний при лечении больных обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР). Кломипрамин стал первым антидепрессантом, официально разрешенным для терапии больных ОКР в этой стране. До этого момента североамериканские психиатры пытались лечить таких пациентов имипрамино [71] и амитриптилином [93] (без официального разрешения на это органов-регуляторов фармацевтического рынка). Применение кломипрамина для лечения больных депрессией в США до сих пор не разрешено.

В 1967 году французский психиатр J.Guyotat и его коллеги первыми обнаружили, что кломипрамин эффективно ослабляет обсессивно-фобическую симптоматику. В этом же году такие же результаты были опубликованы испанскими специалистами С.Fernandez и J.Lopez-Ibor [67]. В дальнейшем руководство английского подразделения «Geigy» решило воспользоваться этими данными для получения официального разрешения на применение кломипрамина при лечении больных неврозами. Оно стало инициатором проведения новых более масштабных исследований. Их число прогрессивно увеличивалось с начала 70-х годов и быстро сравнялось с числом исследований, посвященных оценке эффективности терапии кломипрамино больных депрессией. Результаты большинства новых исследований свидетельствовали, что применение кломипрамина эффективно при лечении больных, состояние которых определялось обсессивно-фобической симптоматикой. В результате показания к применению кломипрамина были официально расширены. Еще один немаловажный итог изучения эффективности терапии кломипрамино больных с обсессивно-фобической симптоматикой заключался в совершенствовании методики проведения исследований у таких пациентов. До этого момента она находилась в зачаточном состоянии. В 1997 году психиатр из Великобритании D.Healy писал, что на момент изучения антиобсессивного действия кломипрамина психиатры располагали всего лишь одним рейтинговым инструментом для оценки выраженности обсессивно-фобической симптоматики – Leyton Obsessional Inventory [69]. Открытие способности кломипрамина ослаблять обсессивно-фобическую симптоматику, вероятно, стало толчком для разработки новых оценочных шкал и опросников.

Наконец, данные об эффективности кломипрамина при лечении больных обсессивно-фобическими невротическими расстройствами и открытие его мощной способности ингибировать обратный захват серотонина привели к формулированию американским специалистом J. Yargura-Tobias и его коллегами серотонинергической теории патогенеза ОКР [102, 103].

Другой, по сегодняшним меркам, инновационной областью применения кломипрамина стали резистентные депрессии. В конце 70-х годов P.Kielholz предположил, что одновременное инфузионное введение кломипрамина и мапротилина (гетероциклический антидепрессант, разработанный сотрудниками швейцарской фармацевтической компании Ciba и введенный в практику в 1970 г.) должно быть более эффективно при лечении больных резистентной депрессией, чем пероральное применение этих антидепрессантов (особенно по отдельности). В основе его предположения лежала идея, что механизмы действия этих двух средств (серотонинергический и норадреналинергический) взаимовыгодно дополняют друг друга, а инфузионное введение позволит избежать ряда фармакокинетических проблем (всасывание из желудочно-кишечного тракта или из мышечной ткани, эффект первого прохождения через печень, нестабильность концентрации в крови). P.Kielholz исследовал эффективность этой методики более чем у 200 больных резистентной депрессией и добился улучшения состояния примерно в 70% случаев [76, 77]. По воспоминаниям некоторых психиатров, которые лично наблюдали за работой P.Kielholz, результаты лечения были «поражительными» [9]. Широкий круг советских психиатров смог познакомиться с результатами этих исследований в 1990 году из статьи, опубликованной P.Kielholz в «Журнале невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова». В ней автор обобщил опыт применения своей методики у 1000 больных, из которых состояния ремиссии достигли 60% пациентов, а частичное улучшение наблюдалось в 20% случаев.

В нашей стране кломипрамин начал широко использоваться гораздо позже, чем это произошло в Западной Европе, и, видимо, чуть позже, чем в США. В 1988 году авторы руководства по психиатрии, изданного под редакцией Г.В.Морозова, писали, что «кломипрамин в СССР распространения не получил» [19]. Однако уже в 90-е годы он стал доступен для применения в странах СНГ и был включен в справочники по фармакологии. Одним из первых отечественных психиатров, которые представили наиболее полную информацию о клинических эффектах кломипрамина, был А.А.Недува [36]. Он рассматривал кломипрамин как наиболее мощный антидепрессант со стимулирующим эффектом и легким анксиолитическим действием [36]. Кломипрамин до сих пор широко применяется в России для лечения больных депрессией и невротами.

Кроме кломипрамина, из ТЦА, созданных в 60–70-е годы в западных странах, отечественные психиатры применяли *тримипрамин* и *дезипрамин*. В 80-е годы тримипрамин был доступен для использования в СССР. Однако затем, по воспоминаниям А.А.Недувы [36], «был незаслуженно оттеснен из нашей практики». Он вновь появился в России в 90-е годы. В это же время отечественные психиатры стали использовать дезипрамин, хотя некоторые из них уже имели опыт его применения. В первой половине 60-х годов И.П.Лапин [5] использовал дезипрамин в качестве антидепрессанта сравнения при изучении эффектов ряда средств – производных иминодибензила, созданных сотрудниками кафедры технологии красителей Технологического института им. Ленсовета. Образцы дезипрамина, использованные в исследовании, были получены им от одного из североамериканских коллег. В 90-е годы немецкая фармацевтическая компания Arzneimittelwerk Dresden GmbH (AWD), производившая генерики кломипрамина, тримипрамина и дезипрамина, активно проводила их маркетинг в России. В 1995 году состоялся симпозиум, посвященный «линейке ее продуктов». В том же году в журнале «Социальная и клиническая психиатрия» А.А.Недува представил обзорную статью, посвященную трем антидепрессантам, производимым AWD [36]. Кроме опыта применения тримипрамина и дезипрамина, у отечественных психиатров была возможность изучить клинические эффекты *опипрамола*, *мелитрацена*, *дибензетина* и *доксетина*. Последним в этом списке находился *мапротилин*, который перестал импортироваться в Россию компанией-производителем совсем недавно – в 2010 году.

Появление и совершенствование классификаций ТЦА (60-е гг. XX в. – настоящее время)

Подходы, которые исторически стали основой классификаций ТЦА, были такими же, как подходы, использовавшиеся при систематике других групп психотропных средств – особенности химического строения, клинического действия и нейрхимической активности. Различные классификации ТЦА появлялись по мере развития их психофармакологии, накопления знаний об их клинических эффектах и совершенствования методов, позволяющих изучать особенности механизма их действия.

Вопрос о классификации ТЦА стал актуален в начале 60-х годов, когда в распоряжении психиатров появилось несколько их представителей. Первая классификация, с современных позиций, отличалась простотой. В ее основу были положены, главным образом, особенности химического строения, и термин «ТЦА» в ней еще не использовался. В 1962 году Э.Я.Штернберг и Ю.А.Александровский и соавт. выделили 3 группы ТЦА: «производные иминодибензила» (имипрамин), «производные

амитриптилина» (собственно амитриптилин) и «некоторые производные фенотиазина» (левомепромазин) [13, 55]. Эта классификация некоторое время использовалась психиатрами и даже вошла в учебники по психиатрии начала 70-х годов [40]. К середине 60-х годов химическая классификация значительно усложнилась за счет появления в ней новых категорий. В 1966 году И.П.Лапин выделил уже 5 групп: «производные иминодобензила» или «группа имипрамина» (имипрамин, «деметиличипрамин» /дезипрамин/, «тримепропримин» /тримипрамин/, пропазепин), «производные дибензциклогептадиена» (амитриптилин, нортриптилин, хлоргептадиен, протиаден), «производные иминостильбена и дибензциклогептадиена» (инсидон, прогептадиен, хлорпрогептадиен), «производные тиоксанта» (хлорпротиксен, клопентиксол) и «производные фенотиазина (левомепромазин, хлорацизин) [5]. Громоздкость этой систематики и отсутствие в ней данных об особенностях клинических эффектов того или иного ТЦА предопределили тот факт, что она не стала популярной. Ее вытеснила классификация, основанная на особенностях клинических эффектов разных ТЦА.

В 60-е годы на основании особенностей химического строения ТЦА стали подразделять на третичные и вторичные амины. Группа третичных аминов оказалась более многочисленной (имипрамин, амитриптилин, тримипрамин, доксефин, мелитрацен, дибензепин, иприндол, кломипрамин, бутриптилин, ноксиптилин, лофепрамин, пропизепин, дотиепин, диметакрин, пропазепин, фторацизин, хлорацизин и др.), чем группа вторичных аминов (дезипрамин, нортриптилин, протриптилин, метапрамин, демексиптилин и др.). Первоначально разделение ТЦА на третичные и вторичные амины основывалось исключительно на химическом принципе. Однако в дальнейшем появились данные о различии их нейрохимических и клинических эффектов. На стыке 70-х и 80-х годов стало очевидным, что третичные амины (имипрамин, амитриптилин) в большей степени блокируют обратный захват серотонина и обладают большей выраженностью седативного действия и холинолитических побочных эффектов, а вторичные амины (дезипрамин, нортриптилин) в большей степени ингибируют обратный захват норадреналина, обладают большей выраженностью стимулирующего действия и меньшей выраженностью холинолитической активности [87]. Практическое значение этого наблюдения заключалось в формулировании рекомендации о том, что в случае необходимости применения ТЦА лечение предпочтительно начинать с вторичных аминов [24], хотя считалось, что сила их тимолептической активности ниже, чем у третичных аминов [39]. Оказалось, что некоторые вторичные амины являются активными метаболитами третичных аминов (дезипрамин – метаболит имипрамина, нортриптилин – метаболит

амитриптилина) [39]. Иногда тимолептики из группы третичных аминов отождествлялись с понятием «ТЦА первого поколения», а из группы вторичных аминов – с понятием «ТЦА второго поколения». Однако такая систематика не является общепринятой и традиционно применяется при разделении на поколения не ТЦА, а класса антидепрессантов в целом.

В первой половине 60-х годов Р.Kielholz [72, 75] предложил расположить антидепрессанты в последовательном ряду на основании преобладания в спектре действия каждого из них стимулирующего или седативного эффектов. Эта схема стала очень популярной, в том числе в нашей стране. Она получила название «схема Кильхольца», и многие годы была основополагающей при описании различий клинического действия разных ТЦА. Подход, положенный в ее основу, относился, конечно, не только к ТЦА, а ко всем антидепрессантам. Поэтому с самого начала в схему Кильхольца были включены тимолептики, имеющиеся в распоряжении психиатров в 60-е годы – ТЦА, ИМАО и некоторые «нейролептики с антидепрессивной активностью». По мере появления новых ТЦА, равно как антидепрессантов других химических групп, схема Кильхольца дополнялась. В 1966 году И.П.Лапин [5] расположил ТЦА по соотношению у них «психоаналептического» (стимулирующего) и «транквилизирующего» (седативного) эффектов в следующей последовательности: хлорацизин – деметиличипрамин – имипрамин – амитриптилин – хлорпротиксен (нейролептик) – левомепромазин (нейролептик). И.П.Лапин подчеркивал, что при выборе терапии необходимо четко соотносить особенности клинической картины депрессивного синдрома и спектра действия антидепрессанта. В 1970 году Р.Kielholz расположил все доступные в то время ТЦА в следующем ряду: дезипрамин – нортриптилин – протриптилин – имипрамин – дибензепин – мелитрацен – амитриптилин – «тримепропримин» (тримипрамин) – хлорпротиксен (нейролептик) – левомепромазин (нейролептик) [73]. Со временем схема Кильхольца была модифицирована (вероятно, для простоты ее восприятия, а не из практических соображений) в классификацию, в которой было выделено 2 группы – стимулирующие и седативные антидепрессанты. Затем она была расширена за счет выделения 3-ей группы – антидепрессанты сбалансированного действия. После того, как в 80-е–90-е годы в клиническую практику были введены представители новых поколений антидепрессантов (особенно СИОЗС, ИОЗСН), которые было трудно четко отнести в одну из перечисленных групп, правомерность использования схемы Кильхольца не раз критиковалась. Однако в отношении систематики ТЦА ее применение представляется вполне оправданным до сих пор.

Еще одна классификация, имеющая теоретическое и практическое значение, заключалась в разделении ТЦА на группы «типичных» и «атипичных» пред-

ставителей. В ее основу, прежде всего, был положен нейрхимический подход. Термин «атипичный ТЦА» стал употребляться тогда, когда были созданы тимолепики трициклической структуры, нейрхимическая активность которых отличалась от основного нейрхимического эффекта большинства ТЦА («типичных» ТЦА) – одновременного ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина. В практике это проявлялось тем, что спектр клинических эффектов каждого из атипичных ТЦА отличался от стандартного спектра клинической активности типичных ТЦА. Возможность разделения ТЦА на «типичные» и «атипичные» появилась только после создания методов, давших возможность тонко изучить нейрхимический механизм их действия. На стыке 70-х и 80-х годов термины «типичные» и «атипичные» ТЦА уже широко использовались за рубежом [65]. В нашей стране в восьмом издании пособия «Лекарственные средства», составленного М.Д.Машковским в 1977 году, упоминание о типичных и атипичных ТЦА еще отсутствовало. Однако в девятом издании, выпущенном в 1984 году, автор уже разделял их на «типичные» («имипраминоподобные») и «атипичные», к которым отнес иприндол. Такая классификация использовалась многими другими психофармакологами и психиатрами [47]. В соответствии с ее принципом атипичными ТЦА следует считать опипрамол, иприндол, амоксапин, аминептин, тианептин и, возможно, некоторые другие ТЦА. В отечественном Национальном руководстве «Психиатрия», изданном в 2012 году [43], к атипичным ТЦА отнесен пипофезин. В последние десятилетия при классификации антидепрессантов типичные ТЦА обычно обозначаются термином «ТЦА – неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов», а атипичные ТЦА относятся в разные нейрхимические группы на основании действия, преобладающего в спектре их нейрхимической активности. Например, мапротилин обычно относится в группу норадреналинергических антидепрессантов, аминептин – в группу дофаминергических антидепрессантов, а тианептин – в группу серотонинергических антидепрессантов.

Создание ТЦА в странах социалистического лагеря и дальнейшая судьба их представителей (1957–60-е гг. XX в.)

В стороне от процесса создания ТЦА не остались государственные фармацевтические организации восточноевропейских стран социалистического лагеря. Однако они значительно отстали от западных фармацевтических компаний. Лидером среди них (за исключением СССР) была Чехословакия. Известно несколько ТЦА, синтезированных в этой стране.

Наибольшую популярность получил антидепрессант *досулепин*. Он был синтезирован в 1962 году сотрудниками расположенных в Праге кафедры фармакологии Медицинского института гигиены и

Научно-исследовательского института фармации и биохимии М.Rajsner и М.Protiva [101]. В этом же году в научной периодической печати было опубликовано одно из первых сообщений о его эффектах [99]. Молекула досулепина была идентична молекуле амитриптилина за исключением того, что в одном из положений трехчленного цикла атом углерода был заменен на атом серы. В 1965 году этому антидепрессанту было присвоено МНН «досулепин». Также он был известен под названием дотиепин. Уже первые клинические исследования показали наличие в спектре его психотропной активности «анксиолитического эффекта» [89]. Вскоре досулепин получил широкое признание. В 1970 году сотрудник «Geigy» W.Theobald перечислял досулепин в перечне других ТЦА, в том числе созданных компанией, в которой он работал [95].

Первоначально досулепин выпускался чехословацким фармацевтическим предприятием SPOFA в виде препарата протиаден, а позже стал производиться чешской фармацевтической компанией Lechiva. Фармацевтические компании других стран, например, Boots и Knoll, выпускали его генерические препараты. Досулепин стал широко использоваться для лечения больных депрессией и тревожными расстройствами во многих странах и применяется до сих пор. В США для использования он разрешен не был.

Советские психиатры применяли досулепин в своей практике. В 1974 году Г.Я.Авруцкий и соавт. [2] в одном из изданий руководства по психофармакотерапии подробно описали клинические эффекты досулепина, отнеся его к седативным антидепрессантам. Авторы отмечали, что его тимоаналептическое действие выражено слабее, чем у амитриптилина, но сильнее, чем у фторацизина и «тримепримина» (тримипрамина) [2]. Однако в руководствах тех же авторов, изданных в 1981 году и в 1988 году, описание досулепина уже отсутствовало. Видимо, в это время в СССР он не применялся. Тем не менее, в 1987 году А.Б.Смулевич описывал [48] досулепин как антидепрессант «узкого спектра действия», эффективный при неглубоких депрессиях различной структуры (астеническая, невротическая, вегетативная, ларвированная, истеродепрессия и др.). В самом конце XX–начале XXI века отечественные исследователи все еще вспоминали о досулепине при описании группы ТЦА. В конце 90-х годов досулепин, видимо, использовался в Украине, поскольку был включен в один из украинских справочников по психофармакологии с показаниями: «депрессия, ночное недержание мочи, подготовка к операции больных с повышенным уровнем тревожности» [18].

Кроме досулепина, чехословацкие фармакологи создали еще ряд антидепрессантов. Однако информация о них в литературе довольно скудна. В 1957 году (т.е. за 5 лет до создания досулепина) М.Protiva и другие сотрудники кафедры фармакологии Меди-

цинского института гигиены и Научно-исследовательского института фармакологии и биохимии синтезировали средство *пропазепин*. В 1961 году были представлены данные [83] о сходстве фармакологической активности пропазепина и имипрамина. В течение следующих 10 лет чехословацкие ученые регулярно публиковали новую информацию о фармакологических и клинических эффектах пропазепина. Интересно, что в середине 60-х годов, то есть за несколько лет до формулирования серотонинергической теории патогенеза депрессии, чехословацкий исследователь К. Ružánek прицельно изучал влияние пропазепина на серотонинергическую систему [90]. В 1965 году пропазепину было присвоено МНН празапин. В 1966 году И.П.Лапин упоминал пропазепин в предложенной им классификации антидепрессантов [5], объединив его с имипрамином, «деметилимипрамином» (дезипрамином) и «тримепропримином» (тримипрамином) в группу ТЦА – производных иминодобензила. Последнее сообщение о пропазепине, которое удалось найти в научной периодической печати, датируется 1970 годом [100]. После изучения литературы так и осталось непонятным, применялся ли пропазепин в широкой клинической практике или его использование ограничилось клиническими испытаниями*. Также в 60-е годы в Чехословакии были опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных эффектам прогептатриена [61, 85]. В 1981 году Ю.Л.Нуллер [38] называл этот антидепрессант при описании группы ТЦА. Вероятно, широко он никогда не использовался.

Появление оригинальных советских антидепрессантов и их дальнейшая судьба: хлорацизин, флуацизин, пипофезин (конец 50-х гг. XX в. – настоящее время)

Первое оригинальное отечественное трициклическое соединение, обладающее антидепрессивной активностью – *хлорацизин* – было синтезировано в конце 50-х годов в Институте фармакологии и химиотерапии С.В.Журавлевым и А.Н.Гриценко [5]. Химическая структура трехчленного ядра его молекулы полностью соответствовала структуре трехчленного ядра молекулы хлорпромазина, но они различались по строению боковой цепочки. Первоначально фармакологические эффекты хлорацизина были исследованы сотрудниками этого же учреждения Ю.И.Вихляевым и Н.В.Кавериной. Оказалось, что хлорацизин не обладает нейролептической активностью, но было установлено, что его применение увеличивает объемную скорость коронарного кровотока и предупреждает развитие некоторых форм экспериментальных аритмий. В 1961 году хлорацизин стал широко использоваться в СССР в качестве спазмолитического средства при лечении больных ишемической болезнью сердца. В 1962 году название «хлорацизин» было официально принято

ВОЗ в качестве МНН. В 1963 году во втором издании Большой медицинской энциклопедии Ю.И.Вихляев и Н.В.Каверина [12, 22] описывали хлорацизин как сердечно-сосудистое средство.

В начале 60-х годов началось активное изучение психотропных эффектов хлорацизина. В 1961 году Е.Л.Щелкунов рекомендовал провести психофармакологическое испытание хлорацизина в качестве антидепрессанта [5]. Оно проводилось им и другими сотрудниками лаборатории психофармакологии НИПНИ им. В.М.Бехтерева. Сначала было установлено, что хлорацизин, подобно другим антидепрессантам, усиливает действие фенамина. Затем было обнаружено сходство других фармакологических эффектов хлорацизина и имипрамина [5]. В итоге был сделан вывод, что хлорацизин, также как имипрамин, обладает центральным «адренопозитивным» и холинолитическим действием. На основании этих данных было предложено провести клинические испытания хлорацизина в качестве антидепрессанта [5].

Изучение клинических эффектов хлорацизина проводилось при лечении больных в клинике НИПНИ им. В.М.Бехтерева. Их результаты были представлены в середине 60-х годов сотрудниками отдела гериатрической психиатрии и отдела экспериментальной терапии психозов А.А.Бажиным и Ю.Л.Нуллером [5, 7]. Оказалось, что терапия хлорацизином ослабляет симптомы депрессии [5]. Авторы пришли к заключению, что лечение наиболее эффективно при «нетяжелых эндогенных депрессиях» и «депрессивных состояниях сосудистого генеза» [5]. Было установлено, что терапия сопровождается развитием умеренных атропиноподобных побочных эффектов [5]. Одновременно главный врач Псковской областной психиатрической больницы №1 Л.Р.Каплан сообщил о способности терапии хлорацизином ослаблять болевую симптоматику неврологического (невриты, радикулит) и суставного (артриты) происхождения [44]. Чуть позже – в 70-е годы – была показана эффективность хлорацизина при лечении больных алкоголизмом [6].

Отечественные фармакологи и интернисты при классификации лекарственных средств относили хлорацизин в группу «спазмолитических и гипотензивных средств» [30], но указывали на наличие в спектре его клинической активности антидепрессивного эффекта и способности подавлять патологическое влечение к алкоголю. Отечественные психофармакологи и психиатры при классификации психотропных средств причисляли хлорацизин к антидепрессантам – производным фенотиазина (наряду с левомепромазином, в спектре действия которого в то время отдельно описывался антидепрессивный эффект) [5]. В середине 60-х годов руководитель лаборатории психофармакологии НИПНИ им. В.М.Бехтерева И.П.Лапин в модифицированной им схеме Кильхольца [75] разместил хлорацизин

между ИМАО и «деметилимипрамино» (дезипрамино).

Несмотря на выявление у хлорацизина антидепрессивной активности, он, вероятно, не получил широкой популярности при лечении депрессии. В 1980 году в одном из руководств по психофармакологии [10] указывалось, что хлорацизин применяется в психиатрии при терапии астенических и заторможенных депрессий, развивающихся в рамках маниакально-депрессивного психоза, инволюционной меланхолии и сосудистых психозов, а также при лечении астенического синдрома. Однако уже в 1986 году в третьем издании Большой медицинской энциклопедии Н.В.Каверина описывала его только как сердечно-сосудистое средство [23]. В качестве показаний к его применению в психиатрии приводилось лишь «стенокардия у больных депрессией» в рамках маниакально-депрессивного психоза и сосудистых депрессий [23].

В 60-е годы в Институте фармакологии и химиотерапии был синтезирован оригинальный отечественный ТЦА фторацизин. Трехчленное ядро его молекулы соответствовало ядру молекулы хлорпромазина, за исключением того, что в одном из положений трехчленного цикла атом хлора (-Cl) был заменен на трифторметильную группу (-CF₃). В 1971 году ВОЗ присвоила фторацизину МНН *флуацизин*. В 1965 году Ю.И.Вихляев, А.Н.Гриценко, С.В.Журавлев и другие сотрудники Института фармакологии и химиотерапии подали заявку на изобретение, предмет которого был определен как «применения фторацизина в качестве антидепрессивного средства». В 1969 году флуацизин был разрешен для широкого использования в СССР в виде пероральной и парентеральной форм [41]. В 1972 году в седьмом издании пособия для врачей «Лекарственные средства» М.Д.Машковский уже подробно описал флуацизин (наравне с еще тремя ТЦА – имипрамино, амитриптилином и пипофезином) в разделе «Трициклические антидепрессанты» [29].

В 70-е годы механизм антидепрессивной активности флуацизина связывался с ингибированием обратного захвата норадреналина [57]. Однако это не означает, что он не влияет на обратный захват других моноаминов, например, серотонина, или на другие звенья моноаминовой нейротрансмиссии, например, моноаминовые рецепторы, поскольку эти стороны его нейрхимической активности, видимо, изучены не были.

Флуацизин описывался отечественными психофармакологами и психиатрами как антидепрессант с умеренным тимолептическим действием (слабее, чем у других ТЦА) и выраженным седативным (противотревожным) и холинолитическим эффектами. По силе холинолитической активности он напоминал амитриптин [26]. Особенности психотропных эффектов определили возможность применения флуацизина при тревожных [45] (но не при

заторможенных [30]) депрессиях, развивающихся у больных с различными психическими заболеваниями. Отмечалось, что, в отличие от других ТЦА, применение флуацизина не приводит к обострению продуктивной симптоматики у больных шизофренией [29, 45] и способствует ослаблению депрессивного аффекта при нейролептической депрессии [45]. Сильная выраженность холинолитического действия позволяла применять флуацизин не только в качестве антидепрессанта, но и в качестве корректора экстрапирамидной симптоматики, развивающейся на фоне приема нейролептиков. После распада СССР флуацизин еще некоторое время продолжал применяться в России, на Украине и в некоторых других странах СНГ. В этот период он выпускался несколькими фармацевтическими предприятиями, например, Латвбиофарм» (Латвия) и «Львовлекпрепараты» (Украина).

В 60-е годы во ВНИХФИ под руководством М.Д.Машковского в лаборатории, возглавляемой М.Н. Щукиной, проводился поиск новых антидепрессантов. Была синтезирована группа трициклических соединений – производных диазафеноксазина [10]. Одно из них – оригинальный отечественный антидепрессант *пипофезин* – было получено в 1969 году [42]. В 1978 году ВОЗ утвердила это название в качестве МНН. Многие современные авторы указывают, что пипофезин был первым оригинальным отечественным антидепрессантом, однако, это не так. Первыми в СССР были синтезированы хлорацизин и флуацизин.

Изучение психофармакологических эффектов М.Д.Машковским и его коллегами показало, что пипофезин обладает свойствами, характерными для других антидепрессантов (усиление эффектов фенамина, уменьшение эффектов резерпина и тетрабеназина и др.). Было установлено, что в отличие от других ТЦА, пипофезин не обладает холинолитической активностью [10]. Сообщалось, что его токсичность в 2 раза ниже, чем токсичность имипрамина [10].

Изучение клинических эффектов пипофезина в центральных отечественных психиатрических учреждениях показало, что сила его антидепрессивной активности сравнительно невысока. В 1975 году Г.Я.Аврцкий [1] писал, что по силе антидепрессивного эффекта пипофезин уступает имипрамину и амитриптилину. Поэтому его рекомендовали применять при депрессиях разного генеза различной структуры (астеническая, невротическая, вегетативная, ларвированная, истеродепрессия и др.), но только легкой и средней степени тяжести, в том числе на этапе долечивания после отмены антидепрессантов, которые использовались при купирующей терапии. Клиницисты указывали, что, в отличие от многих других ТЦА, пипофезин не обладает холинолитическим действием [30]. В этой связи его применение считалось целесообразным при депрессиях у сома-

тически больных. Примечательным наблюдением было то, что применение пипофезина у больных шизофренией не вызывало развития ее обострений, что расширило возможность безопасного лечения шизофренических депрессий. Как позже вспоминал главный врач московской психиатрической больницы №8 (Клиники неврозов) Н.Н.Шинаев, «в 70-е–80-е годы XX века подавляющему числу пациентов московской клиники неврозов, имевших показания к терапии антидепрессантами, назначался именно пипофезин» [52, 54].

В отношении наличия в спектре психотропной активности пипофезина стимулирующего или седативного действия высказывались противоположные точки зрения. В 1972 году М.Д.Машковский [29], ссылаясь на свою статью, опубликованную в 1969 году [32], писал, что пипофезин обладает седативным действием. Такого же мнения он придерживался в дальнейшем [27, 30]. В 1980 году Г.А.Бурназян [10] и в 1995 году С.Н.Мосолов [35] также описывали пипофезин как седативный антидепрессант. Однако в 1975 году Г.Я.Авруцкий [1] относил пипофезин к стимулирующим антидепрессантам. В 1984 году такое же мнение высказал В.В.Закусов в третьем издании Большой медицинской энциклопедии [20]. В начале XXI века пипофезин характеризовали как седативный антидепрессант или, по мнению некоторых психиатров, скорее как антидепрессант с анксиолитической активностью [42].

Пипофезин был одобрен для применения МЗ СССР в 1970 году в виде препарата азафен (название, производное от диазафеноксазина) и несколько десятилетий применялся в клинической практике. После распада СССР он выпускался фармацевтическим предприятием Мосхимфармпрепараты. Однако в 1997 году производство пипофезина было прекращено [53]. По воспоминаниям Н.Н.Шинаева «... на протяжении ряда лет на симпозиумах и конференциях, посвященных терапии пограничных психических расстройств, многие докладчики ностальгически вспоминали препарат добрыми словами и сожалели о его отсутствии. И даже тогда, когда его выпуск был прекращен, азафен оставался на страницах справочников и монографий в качестве препарата выбора для лечения аффективной патологии» [52].

В 2005 году отечественная фармацевтическая компания Макиз-Фарма возобновила производство пипофезина под прежним торговым названием. В этот период производитель начал его активный маркетинг. В результате в России были проведены новые открытые исследования по изучению его клинических эффектов. Их результаты подтвердили данные, полученные в XX веке. В периодической научной печати было опубликовано большое число новых статей. В 2007 году Н.Н.Иванец и другие сотрудники Национального научного центра наркологии опубликовали результаты слепого плацебо контро-

лируемого исследования эффективности пипофезина при лечении аффективных расстройств у больных алкоголизмом [21] – несчастный для России пример проведения исследования в соответствии с принципами доказательной медицины. В 2007 году в России впервые была зарегистрирована лекарственная форма пипофезина пролонгированного действия. В 2008 году Н.А.Тювина и другие сотрудники кафедры психиатрии и медицинской психологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова одними из первых опубликовали результаты открытого исследования клинических эффектов этой формы пипофезина [50].

ТЦА, созданные в СССР, широко не применялись за границами нашей страны. Причина этого, скорее, заключалась в неспособности фармацевтического рынка экономически и политически «закрытого» государства составить конкуренцию развитой фармацевтической индустрии западных стран, а не в конкурентоспособности клинических эффектов самих лекарственных средств. Подтверждением этому является факт того, что после распада СССР в Западной Европе стал применяться антидепрессант из группы ИМАО, созданный советскими специалистами – пирлиндол.

Изучение влияния ТЦА на моноаминергическую систему, появление представления о рациональности применения антидепрессантов «двойного» механизма действия и создание первого представителя группы ИОЗСН венлафаксина (1959 г. – 1993 г.)

Первым исследователем, установившим влияние ТЦА на моноаминергическую систему, был сотрудник «Geigy» E.Sigg. В 1959 году он показал, что имипрамин, подобно кокаину, усиливает действие норадреналина [92]. Хотя это открытие было сделано в тестах сокращения мигательной перепонки и уровня артериального давления у лабораторных животных, оно легло в основу представления о том, что действие ТЦА связано с «сенситизацией центральных адренергических механизмов». Психиатры того периода не раз упоминали о «гипотезе» или «схеме Сигга». В дальнейшем феномен, описанный E.Sigg, использовался в качестве теста при оценке фармакологических свойств потенциальных антидепрессантов. В 1961 году американский биохимик J.Axelrod и его коллеги из Национального института психического здоровья США в опытах на лабораторных животных показали, что при наружном применении имипрамин тормозит «усвоение» норадреналина нервными окончаниями различных тканей [58]. Исследования J.Axelrod внесли огромный вклад в развитие представления о норадреналинергическом действии антидепрессантов. В 1970 году ему была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины за

исследование процесса «кругооборота» адреналина и норадреналина в синапсе.

Теория влияния на норадреналинергическую систему головного мозга на многие годы стала основной при объяснении механизма реализации антидепрессивного действия ТЦА. В 1966 году Р.Я.Вовин писал: «возникает соблазн предположить, что общий знаменатель антидепрессивной активности состоит из активации центральных адренергических механизмов» [5]. В этот период значение серотонина в механизме действия ТЦА оценено не было. В середине 60-х годов И.П.Лапин высказывал мнение: «не удастся устранить депрессивное настроение усилением процессов, связанных с серотонином» [5]. Значение влияния ТЦА на серотонинергическую систему будет признано несколькими годами позже по исторической иронии благодаря работам того же И.П.Лапина. В 1969 году он и его ученик Г.Ф.Оксенкруг в журнале *Lancet* опубликовали статью «Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect». Открытие И.П.Лапина стало большим прогрессом для развития советской психофармакологии и психиатрии. В течение многих лет отечественные специалисты в своих исследованиях вольно или невольно руководствовались преимущественно рефлекторной теорией И.П.Павлова, в тот период признанной основополагающей на государственном уровне.

Исходя из открытия влияния антидепрессантов на 2 звена моноаминергической системы – катехоламинергическое и серотонинергическое, были сформулированы 2 одноименные теории патогенеза депрессии. Этот факт определил то, что на определенный период психофармакологи сосредоточили усилия на поиске антидепрессантов, избирательно влияющих на одно из звеньев моноаминергической системы. В результате были созданы новые поколения антидепрессантов – СИОЗС и СИОЗН. Мнение о важности одновременного участия обоих моноаминов в реализации антидепрессивного действия появилось только в 80-е годы. Оно стимулировало исследователей к созданию антидепрессантов «двойного действия», которые в будущем стали обозначаться термином «ИОЗСН».

История создания ИОЗСН началась во второй половине 70-х годов XX века, когда были представлены данные о соединении DU23811, получившем название *кловоксамин* [66]. Оно было синтезировано сотрудниками нидерландской фармацевтической компании Duphar. Было обнаружено, что кловоксамин одновременно ингибирует обратный захват и серотонина, и норадреналина. Его антидепрессивный эффект сразу стал объясняться воздействием на оба звена моноаминергической системы. В начале 80-х годов специалисты, изучавшие эффекты кловоксамина, поддержали точку зрения о перспективности создания новых антидепрессантов с инновационным для того периода «двойным» нейрорхимическим механизмом действия.

В 80-е годы XX века проводился активный поиск новых соединений, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и норадреналина, но лишенных способности воздействовать на различные подтипы нейрорецепторов. В основе идеи для такого поиска лежало мнение, высказанное в первой половине 80-х годов известным нидерландским психиатром Н. Van Praag о том, что применение ИОЗСН может быть более эффективным, чем терапия антидепрессантами, влияющими на один из подтипов моноаминергической системы. Эта точка зрения 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 одного моноамина [98]. Таким образом, в тот период 2 теории патогенеза депрессии, сформулированные в 1965 году американским психиатром J.Schildkraut (норадреналинергическая) и в 1969 году советским психофармакологом И.П.Лапиным (серотонинергическая), фактически были объединены в одну моноаминергическую теорию. Предполагалось, что терапия ИОЗСН будет так же эффективна, как терапия ТЦА (за счет влияния на обратный захват 2-х моноаминов), и будет так же хорошо переноситься за счет отсутствия прямого воздействия на различные периферические и центральные нейрорецепторы.

В 80-е годы в результате поиска новых антидепрессантов «двойного действия» сотрудники американской фармацевтической компании Wyeth создали средство Wy-45,030. Результаты первых экспериментальных исследований его нейрорхимической активности и клинического действия были представлены в 1984–1985 годах в периодической печати и на ежегодных собраниях авторитетных научных сообществ. Они свидетельствовали о том, что Wy-45,030 ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина и проявляет антидепрессивную активность. Вскоре Wy-45,030 получило названия *венлафаксин*. На основании данных, полученных в клинических испытаниях, в 1993 году венлафаксин был зарегистрирован в качестве антидепрессанта государственными органами-регуляторами фармацевтического рынка западноевропейских стран и США.

В России венлафаксин стал применяться в 2005 году, то есть значительно позже, чем за рубежом. Первое мультицентровое исследование эффективности венлафаксина было проведено в России в 2006 году с привлечением коллективов исследователей из 21 психиатрического учреждения [25]. Первоначально венлафаксин стал доступен в России в виде генерика, производимого венгерской фармацевтической компанией Egis. Через год отечественные специалисты смогли использовать генерический препарат венлафаксина, производимый ирландской фармацевтической компанией Actavis. В настоящее время в нашей стране для применения доступно несколько

генерических препаратов венлафаксина. Один из них – Венлафаксин Органика – хорошо зарекомендовал себя среди отечественных специалистов [15, 16].

Заключение

ТЦА, наряду с ИМАО, стали первыми антидепрессантами, появившимися в распоряжении психиатров. Их история длится уже почти 70 лет. Ее события разворачивались не только в странах Западной Европы и США, как это обычно происходило в отношении многих других групп психотропных средств, но и в странах социалистического лагеря, в том числе СССР, а теперь в современной России. После создания ТЦА в клиническую практику было введено большое число новых групп тимолептиков. Несмотря на это, многие ТЦА до сих пор занимают важное и прочное положение при лечении депрессии и других психических расстройств.

История ТЦА богата интересными событиями. Первоначальное эмпирическое установление антидепрессивной активности некоторых ТЦА привело к дальнейшему созданию большого числа их представителей. В результате, впервые в истории психиатры получили возможность эффективного лечения депрессии. Изучение механизма действия ТЦА стало одним из факторов, позволивших сформулировать моноаминергическую теорию аффективных расстройств. Ее появление послужило толчком для дальнейшего развития психофармакологии антидепрессантов. Установление способности некоторых ТЦА ослаблять обсессивно-фобическую симптома-

тику и появление данных об их серотонинергическом механизме действия привело к формулированию серотонинергической теории патогенеза некоторых форм неврозов и развитию методики проведения исследований у этой группы больных. История ТЦА также была богата событиями, не отраженными в настоящем историческом экскурсе. К ним, например, относится обнаружение их способности ослаблять болевые ощущения.

Описание истории ТЦА, равно как истории других групп психотропных средств, представляется важным не только с общепознавательной точки зрения, но и с позиции образовательного процесса. В лекционных курсах, учебниках и руководствах информация о психофармакотерапии психических расстройств обычно представляется в «поперечном срезе», то есть на настоящий момент. Такая подача материала не дает возможности глубоко проанализировать те или иные приводимые «поперечные» факты. Сведения, полученные из истории, то есть продольная оценка, позволяют понять процесс формирования тех практических рекомендаций по применению психотропных средств, которые существуют в настоящее время.

Заявление автора о конфликте интересов: историческое исследование было подготовлено 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

1. Авруцкий Г.Я., Вовин Р.Я., Личко А.Е. и соавт. Биологическая терапия психических заболеваний. Л.: Медицина. 1975. 312 с.
2. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина. 1974. 472 с.
3. Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. М.: Медицина. 1973. 336 с.
4. Александровский Ю.А., М.Д. Машковский – один из создателей отечественной психофармакологии // История отечественной психиатрии. Т.3. Психиатрия в лицах. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. С. 474–477.
5. Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний (психофармакологические и клинические исследования). Труды Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института имени В.М. Бехтерева. Т. XXXIV / Под ред. И.П. Лапина, Т.Я. Хвилецкого, М.М. Кабанова, В.Н. Мяснищева. Л.: Издательство «Медицина» Ленинградское отделение, 1966. 292 с.
6. Бажин А.А. Опыт лечения больных алкоголизмом хлорацизином в сочетании с рациональной психотерапией // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1976. Т. 76. С. 909–911.
7. Бажин А.А., Нуллер Ю.А. Применение хлорацизина для лечения депрессивных состояний // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1963. Т. 63. № 10. С. 1546–1548.
8. Банщиков В.М., Столяров Г.В. Психические нарушения при лечении тофранилом // Вопросы клинической психиатрии / Под ред. В.М. Банщикова. М.: 1-й Московский ордена Ленина медицинский институт имени И.М. Сеченова. 1964. С. 363–376.
9. Беккер Р.А., Быков Ю.В., Морозов П.В. Поль Кильхольц и его вклад в мировую психиатрию // Выдающиеся психиатры XX в. М.: ИД «Городец», 2019. С. 97–107.
10. Бурназян Г.А. Психофармакотерапия. Ереван: Айстан, 1980. 344 с.
11. Вартанян Ф.Е. Международные научные исследования ВОЗ в области психофармакологии. М.: Медицина, 1993. 144 с.
12. Вихляев Ю. Фенотиазины. Большая медицинская энциклопедия (издание второе) / Под ред. А.Н. Бакулева. Т. 33. М.: Советская энциклопедия, 1963. С. 613–617.
13. Вопросы психофармакологии / Под ред. Д.Д. Федотова. М.: Министерство здравоохранения РСФСР, Государственный научно-исследовательский институт психиатрии, 1962. 391 с.
14. Германе С.К. Трициклическое антидепрессивное средство дамилен-малеинат // Химико-фармацевтический журнал. 1974. № 9. С. 60–62.
15. Гладышев И.О., Бородулина Е.В., Папсуев О.О. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина Венлафаксин Органика: результаты исследования биоэквивалентности // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27, № 3. С. 86–93.
16. Гладышев И.О., Папсуев О.О. Терапия болевого синдрома нейротического генеза при коморбидной психической патологии. // Врач. 2018. № 5. С. 23–26.
17. Голдовт Ю.Д., Урванцев И.Ф., Чикин О.И. Лекарственные препараты: краткие аннотации. Минск: Академия наук БССР, 1961. 444 с.
18. Губский Ю.И., Шаповалова В.А., Кутько И.И. и соавт. Лекарственные средства в психофармакологии. Киев: Здоров'я; Харьков: Торсинг, 1997. 288 с.
19. Зайдель К., Кулавик Х., Шахматов Н.Ф. и соавт. Маниакально-депрессивный психоз // Руководство по психиатрии / Под ред. Г.В. Морозова. М.: Медицина, 1988. С. 485–516.
20. Закусов В.В. Психофармакология // Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В. Петровского. Т.21. М.: Советская энциклопедия, 1984. С. 367–369.
21. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Мохначев С.О. и соавт. Результаты слепого плацебо-контролируемого клинического исследования отечественного препарата Азафен (пипофезин) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2007. № 9. С. 33–37.
22. Каверина Н. Хлорацизин. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. А.Н. Бакулева. Т.33. М.: Советская энциклопедия, 1963. С. 1232–1234.

23. Каверина Н.В. Хлорацезин. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В.Петровского. Т.27. М.: Советская энциклопедия, 1986. С. 8.
24. Клиническая психиатрия (пер. с англ.) / Под ред. Т.Б.Дмитриевой. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. 505 с.
25. Краснов В.Н., Крюков В.В. Велаксин® (венлафаксин) в современной терапии депрессий: результаты первого российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия. 2007. № 9. С. 29–32.
26. Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР (второе издание) / Под ред. М.А.Клюева. М.: Медицина, 1989. 512 с.
27. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. Харьков: Торсинг, 1997. 560 с.
28. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. М.: Медицина, 1967. 708 с.
29. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. М.: Медицина, 1972. 432 с.
30. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. М.: Медицина, 1977. 624 с.
31. Машковский М.Д., Полежаева А.И. К фармакологии имизина (тофранила) – нового нейротропного вещества // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1959. Т. 59, № 8. С. 964–971.
32. Машковский М.Д., Полежаева А.И., Авруцкий Г.Я. и соавт. Фармакологические свойства и лечебная эффективность нового антидепрессивного препарата азафена // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1969. Т. 69, № 8. С. 1234–1238.
33. Михаленко И.Н., Нуллер Ю.Л. Клиническое исследование дамилена (амитриптилина) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1967. Т. 67, № 1. С. 131–135.
34. Морозов П.В. Интервью с Жюлем Ангстом // Дневник психиатра. 2012. № 3. С. 1–5.
35. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: МИА, 1995. 568 с.
36. Недува А.А. Место препаратов гидифен, герфонал и петилил в современной тимоаналептической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. 1995. Т. 5, № 1. С. 107–110.
37. Немерофф Ч.Б., Келси Дж.Э. Аффективные расстройства. В кн.: Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / Под ред. С.Д.Энн, Дж.Т.Койл (пер. с англ.). М.: МИА, 2007. С. 140–193.
38. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. Л.: Медицина, 1981. 207 с.
39. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. Л.: «Медицина», 1988. 264 с.
40. Портнов А.А., Федотов Д.Д. Психиатрия (3-е издание). М.: Медицина, 1971. 472 с.
41. Приказ Минздрава СССР от 15.10.1969 № 737 «О разрешении медицинского применения и об исключении из номенклатуры лекарственных средств» (<https://www.lawmix.ru/med/18843>)
42. Прокудин В.Н. Особенности клинического действия антидепрессанта Азафена при лечении депрессивных расстройств у соматических больных в многопрофильной больнице // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. № 5. С. 22–25.
43. Психиатрия. Национальное руководство (краткое издание). Аффективные расстройства / Под ред. Т.Б.Дмитриевой, В.Н.Краснова, Н.Г.Незнанова, В.Я.Семке, А.С.Тиганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012, 44 с.
44. Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний (материалы конференции, 9-12 декабря 1964 г.) / Под ред. Т.Я.Хвилицкий, Ю.Л.Нуллер. Л.: Государственный научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 1964. 164 с.
45. Раевский К.С. Фторацезин. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В.Петровского. Т.26. М.: Советская энциклопедия, 1985. 441 с.
46. Рапопорт А. Психические болезни. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. А.Н. Бакулева. Т.27. М.: Советская энциклопедия, 1962. С. 246–291.
47. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2001. 256 с.
48. Смулевич А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. М.: Медицина, 1987. 240 с.
49. Справочник лекарственных препаратов, рекомендованных для применения в СССР, выпускаемых отечественной промышленностью и закупаемых по импорту / Под ред. М.А.Клюева, А.Г.Сафонова. М.: Медицина, 1970. 184 с.
50. Тювина Н.А., Балабанова В.В., Прохорова С.В., Козлов И.А. Эффективность Азафена-МВ (пипофезина) при лечении депрессий разной степени тяжести // Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. № 6. С. 41–45.
51. Фарминдустрия: справочник (второе издание). СПб.: Фарос, 1998. 752 с.
52. Шинаев Н.Н., Акжигитов Р.Г., Галкина И.В. и соавт. Азафен (пипофезин) – возвращение в клиническую практику // Русский медицинский журнал. 2006. № 23. С. 1722–1724.
53. Шинаев Н.Н., Акжигитов Р.Г. Возвращение Азафена в клиническую практику. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2001. № 10. С. 55–56.
54. Шинаев Н.Н., Дачевская И.И., Акжигитов Р.Г. Опыт лечения пограничных психических расстройств в «Клинике неврозов» // Российский психиатрический журнал. 2000. № 1. С. 54–58.
55. Штернберг Э.Я. Психофармакология. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. А.Н.Бакулева. Т. 27. М.: Советская энциклопедия, 1962. С. 427–446.
56. Aleksandrowicz J. Amitriptyline (Elavil, MK-230) – a new antidepressant (article in Polish) // Neurologia Neurochirurgia Psychiatria Polska. 1962. N 12. P. 759–764.
57. Arefolov V.A., Panasyuk L.V., Raevskii K.S. et al. Effect of fluacizine on the uptake of exogenous noradrenalin by the isolated rat vas deferens // Bull. Exp. Biol. Med. 1974. Vol. 77. P. 295–297.
58. Axelrod J., Whitby L.J., Hertting G. Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues // Science. 1961. Vol. 133. P. 383–384.
59. Ball J.R., Kiloh L.G. A controlled trial of imipramine in the treatment of depressive states // Br. Med. J. 1959. N 2. P. 1052–1055.
60. Ban T.A. In memory of three pioneers // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2006. N 9. P. 475–457.
61. Benesova O., Bohdanecky Z., Metysova J. et al. Pharmacological effects of proheptatrien, a new antidepressive substance of the dibenzocycloheptene group (article in Czech) // Casopis Lékařů Českých. 1965. Vol. 104. P. 312–315.
62. Brown W.A., Rosdolsky M. The clinical discovery of imipramine // Am. J. Psychiatr. 2015. Vol. 172. P. 426–429.
63. Cahn C. Roland Kuhn, 1912–2005 // Neuropsychopharmacology. 2006. Vol. 31. P. 1096.
64. Chen C.H., Holstein A.P., Prasad P.S. Etrafon in regressed schizophrenic patients // Curr. Therapeutic Res. Clin. Exp. 1965. N 7. P. 318–319.
65. Chiodo L.A., Antelman S.M. Repeated tricyclics induce a progressive dopamine autoreceptorsensitivity independent of daily drug treatment // Nature. 1980. Vol. 287. P. 451–454.
66. Claassen V., Boschman T.A., Dhasmana K.M. et al. Pharmacology of clovoxamine, a new non-tricyclic antidepressant // Arzneimittelforschung. 1978. Vol. 28. P. 1756–1766.
67. Fernandez C.E., Lopez-Ibor J.J. Use of monochlorimipramine in the treatment of psychiatric patients resistant to other therapies (article in Spanish) // Actas Luso-Españolas Neurología Psiquiatría. 1967. Vol. 26. P. 119–147.
68. Gross H., Kaltenbaeck E. Clinical experiences with the dibenzocycloheptadiene derivative amitriptyline (Ro 4-1575) in psychiatric patients] (article in German) // Wiener Medizinische Wochenschrift. 1961. Vol. 111. P. 256–258.
69. Healy D. The antidepressant era. Cambridge: Harvard University Press, 1997. 317 p.
70. Healy D. The Psychopharmacologists. NY: Oxford University Press, 2000. 624 p.
71. Insel T.R. Obsessive compulsive disorder // Psychiatric Clinics North Am. 1985. N 8. P. 105–117.
72. Kielholz P. Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Bern: Stuttgart, 1965. 293 p.
73. Kielholz P. Фармакотерапия при депрессивном синдроме // Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии / Под ред. Э.Я.Штернберга, А.Б.Смулевича. Москва-Базель: Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР, Фармацевтическая фирма СИБА-ГЕИГИ, Институт психиатрии АМН СССР, 1970. P. 117–128.
74. Kielholz P., Battegay R. Treatment of depressive states with special consideration of tofranil, a new antidepressant (article in German) // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1958. Vol. 88. P. 763–767.
75. Kielholz P., Labhardt F., Battegay R. et al. Therapy of depressions and depressive states (article in German) // Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1963. Vol. 88. P. 1617–1624.
76. Kielholz P., Terzani S., Gastpar M. Behandlung der therapieresistenten Depressionen // DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1978. Vol. 103. P. 241–243.
77. Kielholz P., Terzani S., Gastpar M. et al. Treatment of therapy-resistant depressions. Results of combined infusion treatment (article in German) // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1982. Vol. 112. P. 1090–1095.
78. Klerman G.L., Cole J.O. Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds // Pharmacol. Rev. 1965. Vol. 17. P. 101–141.

79. Kuhn R. The discovery of the tricyclic antidepressants and the history of their use in early years. A history of the CINP. Brentwood, TN: J.M.Productions, 1996. P. 425–435.
80. Kuhn R. Über depressives Zuständemiteinemiminodibenzylderivat (G 22355) // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1957. Vol. 87. P. 1135–1140.
81. Lehmann H.E., Cahn C.H., De Verteuil R.L. The treatment of depressive conditions with imipramine (G 2355) // Can. Psychiatric Assoc. J. 1958. N 3. P. 155–164.
82. McKnight E., Bodger J.N. Clinical trial of “Triptafen-minor” in anxious university students // Br. J. Clin. Practice. 1970. Vol. 24. P. 210–211.
83. Metysova J., Votava Z. Comparison of pharmacological properties of propazepine and imipramine (article in Czech) // Activitas Nervosa Superior. 1961. N 3. P. 227.
84. Meyer H.H. Лечение маниакально-депрессивных психозов // Клиническая психиатрия М.: Медицина. 1967. P. 102–108.
85. Náhunek K., Rodová A., Misurec J. Clinical tests with proheptatrien in endogenous depressions. Influence on the photomyoclonic threshold (article in Czech) // Ceskoslovenská Psychiatrie. 1967. Vol. 63. P. 34–39.
86. Paioni R. Chemie der antidepressiva. In: Psychopharmaka, Grundlagen und Therapie / G.Langer, H.Heimann (Eds.). Viena - Nueva York: Springer-Verlag, 1983. P. 59–65.
87. Psychotropic agent. Part I: antipsychotics and antidepressants / F.Hoffmeister, G.Stille (Eds.). Berlin – Heidelberg – New York. 1980. 735 p.
88. Ravn J. Treatment with a combination drug: Limbitrol (Ro 4-6270/2) (article in German) // Acta Psychiatrica Scandinavica. 1968. Vol. 203. P. 231–234.
89. Rydzynski Z. Investigation of antidepressant activity of Prothiaden // Neurologia Neurochirurgia Psychiatria Polska. 1966. N 16. P. 1159–1162.
90. Rysánek K., Vítek V., Svehla C. Serotonin level in human and animal thrombocytes after imipramine and propazepine administration // Activitas Nervosa Superior. 1965. N 7. P. 261–262.
91. Schindler W., Haefliger F. Über Derivate des Iminodibenzyls // Helvetica chimica. 1954. Vol. 37. P. 472–483.
92. Sigg E.B. Pharmacological studies with tofranil // Can. J. Psychiatry. 1959. N 4. P. 75–85.
93. Snyder S. Amitriptyline therapy of obsessive compulsive neurosis // J. Clin. Psychiatry. 1980. Vol. 41. P. 286–289.
94. Thalmann R. Treatment of depression with a new antidepressive drug, “Laroxyl” (Roche) (article in German) // Praxis. 1962. Vol. 51. P. 671–676.
95. Theobald W. К вопросу о спектре фармакологического действия трициклических антидепрессивных средств // Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии Москва-Базель: Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР, Фармацевтическая фирма СИБА-ГЕЙГИ, Институт психиатрии АМН СССР, 1970. P. 159–168.
96. Tondo L. Closer looks. Roland Kuhn // Clin. Neuropsychiatry. 2012. N 9. P. 138–154.
97. Triavil and Etrafon. Medical Letter Drugs Therapeutics. 1966. P. 14–16.
98. van Praag H.M. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression // Psychopharmac. Bull. 1984. Vol. 20. P. 599–602.
99. Vencovsky E., Peterova E. Our preliminary clinical experiences with Prothiaden (article in Czech) // Ceskoslovenská Psychiatrie. 1962. Vol. 58. P. 327–328.
100. Vojtechovsky M., Safratova V., Soukupova B. The influence of propazepine on learning and memory in healthy volunteers and in patients with slight chronic brain syndrome // Activitas Nervosa Superior. 1970. Vol. 12. P. 251–252.
101. Vyas J.N., Sharma P., Singhal A.K. et al. A comparative study of dothiepin (prothiaden) and imipramine in depression // Indian J. Psychiatry. 1989. Vol. 3. P. 151–156.
102. Yaryura-Tobias J. A. Obsessive-compulsive disorders: A serotonergic hypothesis // J. Orthomolecular Psychiatry. 1977. Vol. 6. P. 317–326.
103. Yaryura-Tobias J.A., Berbirian R.J., Neziroglu F.A. et al. Obsessive compulsive disorder as a serotonergic defect // Res. Comm. Psychol. Psychiatry Behav. 1977. N 2. P. 279–286.

ИСТОРИЯ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ СОВРЕМЕННОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Д.С. Данилов

Впервые в отечественной психиатрии подробно систематизированы данные из истории трициклических антидепрессантов (ТЦА). Описана история первых представителей ТЦА. Проанализирована история расширения группы ТЦА за счет появления большого числа новых средств. Приведена история создания оригинальных ТЦА в СССР и странах социалистического лагеря. Систематизирована история развития классификаций ТЦА. Представлена история изучения нейрохимической активности ТЦА. Продемонстрировано значение истории ТЦА в формулировании гипотез патогенеза депрессии и некоторых

форм неврозов. Показано, что история ТЦА стало толчком для создания новых групп антидепрессантов.

Ключевые слова: трициклические антидепрессанты (ТЦА), имипрамин, амитриптилин, кломипрамин, досулепин (дотиепин, протиаден), флоразин, флурацизин (фторацизин), пипофезин, классификация трициклических антидепрессантов, механизм действия трициклических антидепрессантов, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), кловоксамин, венлафаксин, норадреналин, серотонин, депрессия, история трициклических антидепрессантов.

HISTORY OF TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS AND ITS IMPACT ON CURRENT PSYCHOPHARMACOTHERAPY

D.S. Danilov

This is the first attempt of a detailed and systematic look at the history of tricyclic antidepressants (TCA) in Russian psychiatry. The author describes the history of the first TCA medications and analyses further expansion of this group and appearance of variety of new agents. The article also covers the history of developing original TCAs in the USSR and former socialist countries. The article tells about investigations of neurochemical activity and shows the role of the TCA history in

forming hypotheses on pathogenesis of depression and some neuroses. The history of TCAs has given impetus to development of new groups of antidepressants.

Key words: tricyclic antidepressants (TCA), imipramine, amitriptyline, clomipramine, dosulepine (dotiepin, prothiaden), chloracyzine, flurazazine (floracyzine), pipofezine, SNRI, clovoxamine, venlafaxine, noradrenaline, serotonin, depression, history of tricyclic antidepressants (TCA)

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» Минздрава России; e-mail: clinica2001@inbox.ru