


Дмитрий Данилов



*История
антидепрессантов*

Книга первая

**Необратимые неселективные
ингибиторы моноаминоксидазы**

Дмитрий Данилов

ИСТОРИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Книга первая

**Необратимые неселективные
ингибиторы моноаминоксидазы**

Санкт-Петербург
Издательско-полиграфическая ассоциация
высших учебных заведений
2023

УДК 615.214.32
ББК 52.817.105
Д18

А в т о р:

Данилов Дмитрий Сергеевич — доктор медицинских наук,
заведующий отделением клиники психиатрии им. С. С. Корсакова
Сеченовского университета, психиатр
(электронная почта: danilov_dmitry_psychiatry@mail.ru)

Р е ц е н з е н т ы:

Лепяхин Владимир Константинович — член-корреспондент Российской академии наук, профессор, доктор медицинских наук, почетный член Королевского колледжа врачей (Лондон), фармаколог

Циркин Сергей Юрьевич, профессор, доктор медицинских наук,
психиатр

Данилов Д. С. История антидепрессантов. Книга первая: Необратимые неселективные ингибиторы моноаминоксидазы. — СПб.: Издательско-полиграфическая ассоциация высших учебных заведений, 2023. — 276 с.

Это единственное в России и в мире и поэтому уникальное издание. В нем описаны события истории антидепрессантов — необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы. Детально освещена история создания, введения в практику и изучения нейрохимических, лечебных и побочных эффектов. Подробно проанализирована история применения у больных депрессией, в том числе при ее особых формах — «атипичной» и резистентной депрессиях. Систематизирована история терапии при психических заболеваниях неаффективного круга — невротических тревожных расстройствах, посттравматическом стрессовом расстройстве, расстройствах пищевого поведения, шизофрении и др. Представлена история использования при соматической патологии. Отдельно развернуто изложена история всех этих событий в России. Описание охватывает более чем 70-летний период — с середины XX в. до начала третьего десятилетия XXI в. Оно рассчитано на широкую аудиторию читателей: врачей (психиатров, неврологов, интернистов, фармакологов, нейрофизиологов) и тех представителей немедицинской общественности, кто интересуется разными вопросами, связанными с применением антидепрессантов. Настоящее издание («Книга первая») начинает череду будущих монографий автора, посвященных событиям истории разных групп антидепрессантов.

© Данилов Д. С., 2023

© Издательско-полиграфическая ассоциация высших учебных заведений, 2023

ISBN 978-5-91155-211-4
DOI 10.52565/9785911552114

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Предисловие</i>	11
<i>Список сокращений</i>	19
<i>Перечень представителей (МНН) необратимых неселективных ИМАО</i>	21
<i>Введение</i>	22
<i>Глава 1. Создание первых гидразидов изоникотиновой кислоты и начало их использования в качестве противотуберкулезных средств (конец 40-х — начало 50-х гг. XX в.)</i>	27
<i>Глава 2. Появление данных об «эйфоризирующем» эффекте терапии гидразидами, первые наблюдения ее антидепрессивного действия и разделение гидразидов на противотуберкулезные и психотропные средства (1952 г. — конец 50-х гг. XX в.)</i>	31
<i>Глава 3. Открытие способности ипрониазида ингибировать МАО, появление данных о необратимости этого эффекта и неоднозначность оценки его наличия у изониазида (1952 г. — 60-е гг. XX в.)</i>	37
<i>Глава 4. Появление терминов «энергизатор» и «антидепрессант», первое разделение психотропных средств на клинико-фармакологические группы и расширение арсенала антидепрессантов гидразинового ряда (вторая половина 50-х — 60-е гг. XX в.)</i>	43
<i>Глава 5. Создание и «ранняя» судьба транилципромина и попытки расширения группы антидепрессантов — производных циклопропиламина (1948 г. — 70-е гг. XX в.)</i>	53
<i>Глава 6. Появление представления о необратимом и неселективном влиянии гидразинов и циклопропиламинов на МАО, изучение различий их биохимической активности и создание первых классификаций антидепрессантов-ИМАО (конец 50-х — 70-е гг. XX в.)</i>	57

<i>Глава 7.</i> Прицельное изучение эффективности терапии при депрессии и появление разногласий в оценке ее мощности (конец 50-х — начало 70-х гг. XX в.)	65
<i>Глава 8.</i> Описание поражений печени и органа зрения при терапии гидразинами и запрещение использования некоторых их представителей (50–70-е гг. XX в.)	73
<i>Глава 9.</i> Наблюдения развития гипертонических кризов при терапии гидразинами и транилципромином и введение мер предосторожности при их использовании (конец 50-х — 60-е гг. XX в.)	79
<i>Глава 10.</i> Случаи развития выраженной гипертермии и формулирование принципов ограничения применения комбинации с ТЦА (середина 60-х — 90-е гг. XX в.)	91
<i>Глава 11.</i> Целенаправленное изучение особенностей нейрохимической активности транилципромина и его стереоизомеров (конец 60-х — 80-е гг. XX в.)	95
<i>Глава 12.</i> Продолжение изучения эффективности терапии изокарбоксазидом, фенелзином и транилципромином при депрессии и попытки установления клинических предикторов ее эффективности (80–90-е гг. XX в.)	99
<i>Глава 13.</i> Установление взаимосвязи между эффективностью терапии, степенью активности МАО, дозой антидепрессанта, длительностью его приема и разногласие о зависимости силы клинических эффектов от интенсивности некоторых метаболических процессов (50–90-е гг. XX в.)	105
<i>Глава 14.</i> Появление первых представлений об эффективности терапии у пациентов с «атипичной депрессией» и дальнейшее развитие этого вопроса (1959–1960 гг. и 80–90-е гг. XX в.)	111
<i>Глава 15.</i> Становление и развитие концепции об эффективности терапии при резистентной депрессии (60–90-е гг. XX в.)	121
<i>Глава 16.</i> Формирование мнения о возможности использования комбинации с ТЦА и амфетаминами при резистентной депрессии (60–90-е гг. XX в.)	131

<i>Глава 17.</i> Пересмотр точки зрения о высоком риске развития тираминового синдрома и описание самонаблюдений больных (80–90-е гг. XX в. и первые десятилетия XXI в.)	137
<i>Глава 18.</i> Дискуссия о степени опасности сочетания с лекарственными средствами, обладающими моноаминергической активностью, и случай смерти Libby Zion (80–90-е гг. XX в. и первые десятилетия XXI в.)	141
<i>Глава 19.</i> Расширение представлений об особенностях нейрохимической активности и скепсис в отношении современных «футуристов фармакологии» (80-е гг. XX в. — первые десятилетия XXI в.).....	151
<i>Глава 20.</i> Опыт использования при психических расстройствах неаффективного круга (1954 г. — 90-е гг. XX в. и первые десятилетия XXI в.).....	157
<i>Глава 21.</i> Опыт лечения соматически больных (конец 50-х — первая половина 80-х гг. XX в.).....	167
<i>Глава 22.</i> Судьба на современном этапе развития терапии психических и соматических заболеваний (первые десятилетия XXI в.)	175
<i>Глава 23.</i> Применение в СССР и современной России (50-е гг. XX в. — первые десятилетия XXI в.)	189
<i>Глава 24.</i> Создание и опыт применения специальных лекарственных форм транилципромина и ниаламида (60-е гг. XX в. — 20-е гг. XXI в.).....	209
<i>Глава 25.</i> Попытки создания современных представителей (90-е гг. XX в. — первые десятилетия XXI в.)	215
<i>Заключение</i>	218
<i>Список основной литературы</i>	226
<i>Перечень кратких исторических экскурсов</i>	261
<i>Приложение (Памятки для врачей, пациентов и их близких)</i>	267
<i>Об авторе</i>	272

ПРЕДИСЛОВИЕ

Анализ истории психофармакотерапии никогда не утомлялся пристальным вниманием российских психиатров, а отечественные книгоиздатели не выпускали книг, специально посвященных этому вопросу. Хорошо известные классические монографии по истории психиатрии были написаны в период, когда психотропных средств, в современном понимании этого термина, еще не существовало (Каннабих Ю.В., 1929, Юдин Т.И., 1951). В новых фундаментальных изданиях по истории психиатрии и в руководствах по психиатрии вопрос истории лекарственного лечения затронут вскользь (Саарма Ю.М., 1988, Смулевич А.Б. и др., 1999, Александровский Ю.А., 2013, Незнанов Н.Г. и др., 2018 и др.). Некоторая информация приводится в современных описаниях биографий выдающихся психиатров, однако в них она освещается только с позиции участия в истории развития лекарственного лечения того или иного исследователя (Беккер Р.А. и др., 2019).

Идея создания российской монографии об истории психофармакотерапии родилась около 10 лет назад в процессе написания методических рекомендаций по применению ряда психотропных средств. В них был выделен специальный раздел «Историческая справка», в котором приводились данные из истории создания и введения в практику того или иного препарата¹. На протяжении следующих 10 лет задумка автора реализовалась в виде публикации журнальных статей, в которых кратко освещалась полная

¹ Подробно об этих исторических справках см. издания: «Применение клозапина при лечении шизофрении» (Москва, Новокузнецк: Издание ОАО «Органика», 2010), «Сульпирид: применение в психиатрии и общей медицине» (Томск: «Иван Федоров», 2011), «Алпразолам: Возможности использования на современном этапе развития фармакотерапии психических расстройств» (Томск, Новокузнецк, Москва: «Иван Федоров», 2013).

история некоторых групп психотропных средств² или углубленно анализировалась история узких вопросов, связанных с определенной группой психотропных средств³. Со временем автор пришел к заключению, что быстрое написание монографии, посвященной всей истории психофармакотерапии, невозможно из-за необходимости анализа огромного объема информации. В итоге был выбран другой путь — последовательный выпуск отдельных изданий, подробно освещающих истории определенных групп психотропных средств. Настоящая монография, в которой описана история антидепрессантов — необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы, является первой в их череде. Автор надеется, что в дальнейшем подобные отдельные монографии будут объединены в одно большое российское издание «История психофармакотерапии». В 2022 г. эта задумка автора победила в номинации «Лучшая идея книги» российской литературной премии в области медицины «Здравомыслие».

Информация представлена в монографии в структурированном дидактическом виде в расчете на то, что это облегчит восприятие большого объема существующих разрозненных данных. Она разбита на главы. Их последовательность основана, прежде всего, на хронологическом принципе, а уже затем — на принципе, традиционном для описания психотропных средств: создание, механизм действия, лечебные эффекты, побочные эффекты, лекарственное взаимодействие и т.д. В большинстве глав, посвященных лечебным эффектам,

² Подробно об этой истории см. статьи: «Антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история», «Современный взгляд на историю атипичных антипсихотических средств», «Мультимодальные серотонинергические антидепрессанты», «Антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: взгляд через призму 30-летней истории», «70-летняя история трициклических антидепрессантов» и др. (Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2015, № 1, 2018, № 4, Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2017, № 5, 2017, № 9, 2019, № 12 и др.).

³ Подробно об истории этих вопросов см. статьи: «История миансерина и мirtазапина: изучение нейрохимической активности и определение положения в классификации антидепрессантов», «Антидепрессанты — стимуляторы высвобождения норадреналина и серотонина (история создания, изучения нейрохимических эффектов и классификации)» и др. (Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2020, № 2, Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2021, № 4 и др.)

проанализирована история их изучения при терапии больных депрессией. Отдельно выделены главы, в которых представлена история изучения лечебных эффектов при психических расстройствах неаффективного круга и соматической патологии (возможно, некоторые читатели воспримут информацию, освещенную в этих главах, иронично — «лекарства от всего»); однако без этих данных история необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы была бы неполной). В специальной главе описана история изучения эффектов и применения в нашей стране. Во многих главах выделены краткие исторические экскурсы «*/**Из истории <...>». В них освещены события, выходящие за пределы истории необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы, или события, связанные с очень узкими, но интересными вопросами из истории этой группы психотропных средств. Например, из них читатели узнают об истории развития концепций «атипичной» и резистентной депрессий, об истории использования термина «генерик» лекарственного средства, об истории формулирования фенилэтиламиновой теории патогенеза депрессии. При работе над настоящим изданием автор старался избежать собственных субъективных оценок исторических событий и представить существующие данные непредвзято. Однако, возможно, это удавалось не всегда. В тех случаях, когда автор сталкивался с ситуацией разного толкования одного и того же исторического события, и при невозможности обратиться к литературному первоисточнику, одновременно приводилось несколько мнений. Читатель обратит внимание на рисунки-вставки в начале каждой главы. В них размещены перечни некоторых примечательных и ярких исторических фактов. Некоторые разделы монографии переведены автором на английский язык. Это сделано для популяризации российских изданий за рубежом.

При подготовке рукописи было проанализировано большое число источников литературы, выходящее далеко за пределы их списка, приведенного в конце издания, и ссылок, процитированных в его основном тексте. За полным перечнем использованной литературы можно обратиться к автору. Принимая во внимание огромный объем существующей информации, часть источников литературы осталась за горизонтом внимания. Поскольку рукопись готовилась без спонсорской поддержки, не были использованы источники литературы, познакомиться с которыми можно только при помощи

платного доступа. Учитывая эти обстоятельства, очевидно, что сведения, приведенные в настоящей монографии, могут быть дополнены в будущем. Дополнения также возможны за счет анализа новой информации, появившейся после того, как работа над рукописью была завершена.

Автор признателен врачам Людмиле Михайловне Даниловой и Диане Олеговне Магомедовой за полезные подсказки, которые были использованы при подготовке рукописи. Автор благодарит рецензентов Владимира Константиновича Лепехина и Сергея Юрьевича Циркина за скрупулезное знакомство с монографией. Автор признателен Ольге Александровне Лавреновой, Виктору Алексеевичу Глухову и Борису Родионовичу Логинову за эффективную помощь в подборе литературы в базах и хранилищах Российской государственной библиотеки, научной электронной библиотеки eLibrary.ru, Центральной научной медицинской библиотеки Сеченовского университета. Автор заранее благодарит внимательных читателей, которые выскажут критические замечания в отношении этого исторического исследования. Автор приглашает к сотрудничеству специалистов, интересующихся историей психофармакотерапии (электронная почта: danilov_dmitry_psychiatry@mail.ru).

ВВЕДЕНИЕ

«Бобби Манн мертв... У него было заболевание сердца, в протоколе о вскрытии сказано, что причина смерти — сердечный приступ... Ни следа какого-либо известного яда... Это не убийство...

...анализ на токсины выявил следы тирамина... Бобби Манн принимал фенелзин... Рецептурное лекарство от депрессии... Фенелзин — представитель антидепрессантов, называемых ингибиторами МАО... Бобби Манн был убит»⁷.

Эта детективная история из американского сериала «Касл» (в англ. оригинале — «Castle», 2-й сезон, 20-я серия, 2010 г. — премьеры в США, позже была показана на российском телевидении) иллюстрирует, что использование антидепрессантов — необратимых неселективных ИМАО по медицинским показаниям до сих пор не утратило своей актуальности. Несмотря на то, что в России эти антидепрессанты не применяются уже около трех десятилетий, во многих странах они не забыты — малоизвестный отечественным специалистам факт.

Сюжет сериала демонстрирует опасность употребления больными, лечащимися необратимыми неселективными ИМАО, пищи, содержащей тирамин. Этот факт хорошо известен широкой аудитории врачей. Однако чем еще знамениты эти антидепрессанты, знают далеко не все опытные специалисты, даже в странах, где они применяются до сих пор.

История необратимых неселективных ИМАО насыщена различными значимыми событиями, в которые оказались вовлечены пациенты, врачи и общество в целом во многих регионах мира (рис. 1). Эти события интересны не только с позиции вопроса применения этих средств в качестве лекарств. Они повлияли на развитие общепсихи-

⁷ Адаптированный перевод автора.

атрических, общемедицинских и даже общесоциальных вопросов и преподнесли ряд уроков медицинскому сообществу и даже всему обществу.

Представленная история интересна еще и потому, что сведения, почерпнутые из нее, позволяют понять, каким образом развивалась психофармакология, почему были выделены некоторые особые формы психических расстройств, как формировались практические рекомендации по их лечению. Некоторые события истории необратимых неселективных ИМАО являются иллюстрацией закономерностей развития истории психотропных средств в целом. Это далеко не полный перечень вопросов, ответы на которые можно найти в настоящем издании.

Описание истории необратимых неселективных ИМАО заинтересует широкий круг читателей и покажется им гораздо более увлекательной, чем упомянутый американский сериал. Она рассчитана на аудиторию специалистов в разных областях медицины, особенно тех, кто делает первые шаги в профессии, и на немедицинскую общественность, которая по тем или иным причинам интересуется различными вопросами, связанными с использованием антидепрессантов. В зависимости от читательской аудитории монография может быть воспринята как руководство, учебник или просто захватывающее повествование.

**ГЛАВА 1. СОЗДАНИЕ ПЕРВЫХ ГИДРАЗИДОВ
ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И НАЧАЛО
ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СРЕДСТВ
(конец 40-х — начало 50-х гг. XX в.)**

«Стимулом для изучения эффектов гидразида изоникотиновой кислоты стало то, что во время Второй мировой войны было накоплено большое количество гидразина, который применялся в качестве компонента самолетного топлива».

«В СССР тубостатическая активность гидразида изоникотиновой кислоты была обнаружена А.Т. Качугиным. Однако сделанное им открытие первоначально не заинтересовало чиновников системы советского здравоохранения».

«Изониазид и ипрониазид стали выпускаться многими фармацевтическими предприятиями, названия звучали поэтично — “марсилид”».

«Изониазид и ипрониазид были названы “чудодейственными лекарствами” (в англ. оригинале — “miracle drug”) против туберкулеза. Этот эпитет быстро растиражировали газетные издания. Однако вскоре появилось мнение, что первоначальная высокая оценка “чудодейственности” лечения была чрезмерно завышена».

**ГЛАВА 2. ПОЯВЛЕНИЕ ДАННЫХ
ОБ «ЭЙФОРИЗИРУЮЩЕМ» ЭФФЕКТЕ
ТЕРАПИИ ГИДРАЗИДАМИ, ПЕРВЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ
ЕЕ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ И РАЗДЕЛЕНИЕ
ГИДРАЗИДОВ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ
И ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА
(1952 г. — конец 50-х гг. XX в.)**

«Позже мнение об “эйфоризирующем” действии терапии гидразидами вошло в противоречие с точкой зрения о том, что применение антидепрессантов не приводит к заметным изменениям аффекта у людей с нормотимией».

«Начальные шаги в изучении вопроса эффективности лечения больных депрессией первыми гидразидами сделали североамериканские специалисты. N.S. Kline даже выступил с докладом по этому вопросу (в соавторстве с H.P. Loomer и J.P. Saunders) перед Комитетом Конгресса США».

«H.P. Loomer и J.C. Saunders подали судебные иски о том, что их заслуга в установлении антидепрессивного действия терапии ипрониазидом не была оценена, тогда как N.S. Kline удостоился ряда престижных премий. J.C. Saunders упрекнул N.S. Kline в “интеллектуальной не порядочности”».

«Стало очевидным, что симптомы депрессии начинают ослабевать “после какого-то латентного периода — через 2–4 недели” от начала лечения — ситуация, которая наблюдается до сих пор при применении всех антидепрессантов, и преодолеть которую до сих пор пытаются химики, психофармакологи и психиатры».

«Разделению гидразидов на противотуберкулезные и психотропные средства способствовали не только медицинские факторы, но и маркетинговые соображения».

**ГЛАВА 3. ОТКРЫТИЕ СПОСОБНОСТИ ИПРОНИАЗИДА
ИНГИБИРОВАТЬ МАО, ПОЯВЛЕНИЕ ДАННЫХ
О НЕОБРАТИМОСТИ ЭТОГО ЭФФЕКТА
И НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ ОЦЕНКИ
ЕГО НАЛИЧИЯ У ИЗОНИАЗИДА
(1952 г. — 60-е гг. XX в.)**

«Фамилии Zeller и Barsky еще много десятилетий гремели по всему миру».

«Вопрос способности изониазида ингибировать МАО почти не изучался».

«Специалисты еще долго дискутировали о том, принимает ли МАО участие в метаболизме моноаминов и каких именно их представителей».

«Сложилось представление, что ипрониазид угнетает МАО необратимо, и для полного восстановления способности организма дезактивировать моноамины необходимо, чтобы фермент синтезировался de novo».

«Первые шаги сделало представление о том, что лечебное действие терапии разными антидепрессантами связано с устранением гипофункции моноаминергической системы — состояния, которым в дальнейшем стал объясняться патогенез депрессии».

«Советские специалисты расходились во мнении о том, что произошло раньше — открытие эффективности применения ипрониазида у больных депрессией или открытие его способности ингибировать МАО».

**ГЛАВА 4. ПОЯВЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ «ЭНЕРГИЗАТОР»
И «АНТИДЕПРЕССАНТ», ПЕРВОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ
ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ
НА КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ГРУППЫ
И РАСШИРЕНИЕ АРСЕНАЛА
АНТИДЕПРЕССАНТОВ ГИДРАЗИНОВОГО РЯДА
(вторая половина 50-х — 60-е гг. XX в.)**

«Термин “антидепрессант” стал использоваться до широкого признания антидепрессивного действия терапии ипрониазидом и первым ТЦА имипрамином».

«Ипрониазид был назван “первым антидепрессантом”».

«С этого момента термин “антидепрессант” стал постепенно входить в обиход врачей и общества. Этому способствовали средства массовой информации».

«Конец 50-х — начало 60-х гг. ознаменовались бумом психофармакологии гидразинов и их применения в психиатрической практике. Этот интерес был настолько велик, что им даже посвящались специальные номера солидных научных журналов, как это произошло в 1959 г. с третьим выпуском *The Annals of the New York Academy of Sciences*, в котором было опубликовано почти 50 статей о гидразиновых ИМАО».

«Сотрудники Hoffmann-La Roche создавали “органоспецифичные гидразиды”. Идея состояла в том, что такие ИМАО должны были влиять на органы, в отношении которых проявляется лечебное действие (например: головной мозг — антидепрессивное действие, сердце — антистенокардитическое действие) и быть индифферентными к органам, при воздействии на которые развиваются побочные и токсические эффекты (например: печень — токсический гепатит)».

**ГЛАВА 5. СОЗДАНИЕ И «РАННЯЯ» СУДЬБА
ТРАНИЛЦИПРОМИНА И ПОПЫТКИ РАСШИРЕНИЯ
ГРУППЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ —
ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОПРОПИЛАМИНА
(1948 г. — 70-е гг. XX в.)**

«В конце 50-х — начале 60-х гг. экспериментальные и клинические исследования эффектов транилципромина проводились в основном в США и Канаде. Европейские специалисты присоединились к североамериканским исследователям чуть позже».

«Обзоры, посвященные транилципромину, появлялись значительно чаще, чем обзоры, посвященные другим представителям этой группы антидепрессантов. В наши дни транилципромин был назван вторым антидепрессантом-ИМАО, появившимся (синтезированным) в истории (после изониазида)».

«Химики и фармакологи венгерского Научно-исследовательского института фармацевтической химии (Будапешт) синтезировали экспериментальное соединение АВ-15. Результаты исследований показали, что АВ-15 обладает свойствами антидепрессанта».

«Этот пример иллюстрирует ситуацию, при которой в XX в. исследовательские возможности ученых из капиталистических стран были гораздо шире, чем возможности их коллег из государственных научных учреждений стран социалистического блока».

**ГЛАВА 6. ПОЯВЛЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О НЕОБРАТИМОМ И НЕСЕЛЕКТИВНОМ ВЛИЯНИИ
ГИДРАЗИНОВ И ЦИКЛОПРОПИЛАМИНОВ НА МАО,
ИЗУЧЕНИЕ РАЗЛИЧИЙ ИХ БИОХИМИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ И СОЗДАНИЕ ПЕРВЫХ
КЛАССИФИКАЦИЙ АНТИДЕПРЕССАНТОВ-ИМАО
(конец 50-х — 70-е гг. XX в.)**

«Некоторые современные авторы считают, что данные о существовании МАО-А и МАО-Б впервые были получены D.S. Robinson в исследовании, посвященном разработке метода определения степени активности МАО в организме. Однако это не так».

«Долгое время оставалось непонятным, какая форма МАО отвечает за инактивацию дофамина».

«Существовали различные позиции в отношении вопроса о том, “накопление” какого из моноаминов происходит при ингибировании МАО, а значит, с “накоплением” какого из моноаминов связано развитие антидепрессивного действия».

«В некоторых современных руководствах по психофармакотерапии трианципромин называют обратимым ИМАО».

«Некоторые специалисты также причисляли к негидразиновым ИМАО амфетамин, эфедрин и кокаин — средства, обладающие слабой МАО-ингибирующей активностью».

ГЛАВА 7. ПРИЦЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ ДЕПРЕССИИ И ПОЯВЛЕНИЕ РАЗНОГЛАСИЙ В ОЦЕНКЕ ЕЕ МОЩНОСТИ (конец 50-х — начало 70-х гг. XX в.)

«Исследования проводились в разных странах, но преимущественно этот процесс протекал в США и Великобритании, потому что большинство ИМАО были созданы именно там».

«Считается, что “одно из первых двойных слепых исследований” эффектов терапии психотропными средствами было проведено с использованием первого ИМАО — ипрониазида».

«Обсуждался вопрос, обладает ли терапия ИМАО антидепрессивным действием. Один из английских психиатров опубликовал статью под названием: “Являются ли ингибиторы моноаминоксидазы антидепрессантами?”».

«Наблюдения улучшения состояния больных при лечении некоторыми нейролептиками или транквилизаторами привели к тому, что иногда их называли антидепрессантами».

«Поднимались важные общепсихиатрические вопросы, которые актуальны до сих пор. Британские специалисты из University College Hospital <...> обратили внимание на проблему расхождения взглядов на понятие “депрессия”, возникавшую при проведении исследований эффектов терапии ИМАО. Они фактически подняли вопрос о том, является ли влияние терапии антидепрессантами на настроение симптоматическим или патогенетическим действием. Американские исследователи из Veterans Administration Research Hospital, сравнивая эффекты лечения изокарбоксазидом и фенелзином, уделили внимание вопросу взаимоотношения “врач — пациент”. То есть, оценивая факторы, влияющие на эффективность терапии, врачи не обходили стороной проблему, которую в настоящее время принято обозначать понятием “комплаенс”».

ГЛАВА 8. ОПИСАНИЕ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ И ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ ГИДРАЗИНАМИ И ЗАПРЕЩЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ (50–70-е гг. XX в.)

«После начала использования гидразиновых ИМАО стало очевидным, что у некоторых больных такая терапия сопровождается развитием поражений печени и органа зрения».

«Несмотря на то, что некоторые гидразины активно использовались в кардиологической практике, психически больные чаще страдали от нарушений зрения, чем пациенты с сердечно-сосудистой патологией. Это объяснялось тем, что при психических расстройствах назначались более высокие дозы гидразинов, чем при сердечно-сосудистых заболеваниях».

«Фармацевтические компании перестали производить гидразины не только по решению государственных органов, регулирующих фармацевтическую отрасль, но и в связи с нежеланием фигурировать в судебных процессах. Случаи нежелательных последствий терапии первыми антидепрессантами активно освещались средствами массовой информации США и Западной Европы».

«В отличие от гидразиновых антидепрессантов, гидразиды, использовавшиеся при туберкулезе, например изониазид и фтивазид, применяются в клинической практике до сих пор».

**ГЛАВА 9. НАБЛЮДЕНИЯ РАЗВИТИЯ
ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ ПРИ ТЕРАПИИ
ГИДРАЗИНАМИ И ТРАНИЛЦИПРОМИНОМ
И ВВЕДЕНИЕ МЕР ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ
ПРИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
(конец 50-х — 60-е гг. XX в.)**

«Природа внезапного повышения АД при лечении ИМАО оставалась неизвестной в течение 10 лет. Это явление считалось “необычной реакцией” на терапию».

«Интересно, что гораздо позже — во втором десятилетии XXI в. — В. Blackwell вспоминал, что большинство гипертонических кризов быстро обходились сами по себе без каких-либо последствий для здоровья больных».

«В дальнейшем G.E.F. Rowe высказал недовольство тем, что В. Blackwell не упомянул его имя в своих первых работах. После этого В. Blackwell публично признал, что его исследование было инициировано наблюдением G.E.F. Rowe».

«На момент подготовки рукописи настоящей монографии в англоязычной википедии были представлены данные о содержании тирамина в более чем 50 продуктах питания — список, который может впечатлить любого человека, не знакомого с узкоспециализированной литературой».

«Производитель транилципромина не согласился с запрещением использования его продукта и потребовал проведения публичных слушаний по этому вопросу, а некоторые психиатры назвали “кампанию против применения транилципромина” “ненужной истерикой, смутившей врачей и пациентов”. Не дожидаясь публичных разбирательств, органы-регуляторы фармацевтического рынка отзывали запрет на использование транилципромина».

ГЛАВА 10. СЛУЧАИ РАЗВИТИЯ ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ И ФОРМУЛИРОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ С ТЦА (середина 60-х — 90-е гг. XX в.)

«В результате наблюдений развития выраженной гипертермии при одновременном приеме ИМАО и ТЦА был сформулирован ряд важных практических рекомендаций лечения пациентов с депрессией, которые используются до сих пор».

«Механизм развития выраженной гипертермии, возбуждения и судорог при приеме ИМАО долгое время оставался неизвестным».

«Не существовало четкого представления о различии механизмов развития гипертермии и гипертонических кризов, возникающих на фоне приема ИМАО».

«Выраженное повышение температуры, возбуждение и судороги при лечении необратимыми неселективными ИМАО обозначались термином “злокачественная гипертермия”. Такая симптоматика не была исключительным явлением, наблюдавшимся только при лечении ИМАО».

**ГЛАВА 11. ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЕ ИЗУЧЕНИЕ
ОСОБЕННОСТЕЙ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ТРАНИЛЦИПРОМИНА И ЕГО СТЕРЕОИЗОМЕРОВ**
(конец 60-х — 80-е гг. XX в.)

«Нейрохимическая активность транилципромина целенаправленно изучалась на протяжении всей истории существования ИМАО».

**ГЛАВА 12. ПРОДОЛЖЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИЗОКАРБОКСАЗИДОМ,
ФЕНЕЛЗИНОМ И ТРАНИЛЦИПРОМИНОМ
ПРИ ДЕПРЕССИИ И ПОПЫТКИ УСТАНОВЛЕНИЯ
КЛИНИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ
ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
(80–90-е гг. XX в.)**

«Широко не было ограничено применение трех ИМАО — изокарбоксазида, фенелзина и транилципромина — они используются до сих пор. Показательны названия некоторых обзорных статей: “Ингибиторы моноаминоксидазы возвращаются?”, “Антидепрессанты, ингибирующие моноаминоксидазу: клиническое обновление”, “Ингибиторы моноаминоксидазы — пересмотр».

«Остановка производства изокарбоксазида стала неожиданностью для тех психиатров, которые при выборе терапии отдавали ему предпочтение, и для пациентов, которые принимали его длительное время. Врачи и больные обратились в Hoffmann-La Roche с просьбой о возобновлении производства. Производство изокарбоксазида началось вновь».

«Результаты исследований привели к реабилитации ИМАО как антидепрессантов, поскольку некоторые психиатры высказывали мнение об отсутствии у такой терапии антидепрессивного действия. Однако эта “реабилитация” оказалась неполной».

«Это было первое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное исследование эффективности противоречивой терапии ИМАО и ТЦА».

**ГЛАВА 13. УСТАНОВЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ
МЕЖДУ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ,
СТЕПЕНЬЮ АКТИВНОСТИ МАО,
ДОЗОЙ АНТИДЕПРЕССАНТА,
ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ЕГО ПРИЕМА
И РАЗНОГЛАСИЕ О ЗАВИСИМОСТИ СИЛЫ
КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ
НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
(50–90-е гг. XX в.)**

«На протяжении всей истории использования ИМАО неоднократно обсуждался вопрос, существует ли взаимосвязь между развитием депрессии и нарушением функции МАО».

«С этого момента гипотеза о зависимости эффективности терапии фенелзином от скорости процесса ацетилирования приобрела сторонников и противников».

«Они сделали заключение, что один из таких метаболитов — ацетилфенелзин — является мощным ИМАО и поэтому достоин изучения в качестве потенциального антидепрессанта».

**ГЛАВА 14. ПОЯВЛЕНИЕ ПЕРВЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ
ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ
С «АТИПИЧНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ» И ДАЛЬНЕЙШЕЕ
РАЗВИТИЕ ЭТОГО ВОПРОСА
(1959–1960 гг. и 80–90-е гг. XX в.)**

«Концепция “атипичной депрессии”, как ее понимали американские специалисты, не была близка представителям советской психиатрической школы и поэтому до сих пор трудна для восприятия российскими психиатрами».

«Высокая эффективность терапии ипрониазидом при депрессии с нетипичными симптомами — “депрессии с психастенической симптоматикой” — была описана еще до наблюдения, сделанного E.D. West и P.J. Dally, однако первые описания были поверхностными и не получили широкой известности».

«Подавляющая часть исследований была выполнена M.R. Liebowitz, F.M. Quitkin, J.W. Stewart, D.F. Klein, P.J. McGrath и другими сотрудниками Колумбийского университета и Психиатрического института штата Нью-Йорк».

«Индивидуальная низкая эффективность терапии ТЦА имипрамином может указывать на атипичность депрессивного состояния и, таким образом, может расцениваться как предиктор высокой эффективности терапии ИМАО».

«До появления новых поколений антидепрессантов, например, СИОЗС, практикующие психиатры охотно применяли ИМАО для терапии пациентов с “атипичной депрессией”. Четверть североамериканских врачей использовали ИМАО в качестве антидепрессантов первого ряда».

«Данные об эффективности терапии ИМАО при “атипичной депрессии” получили известность по всему миру. Широкая аудитория советских психиатров узнала о них благодаря В.Я. Гиндикину (1986, в соавторстве) и С.Ю. Циркину (1989), опубликовавшим рецензии в Журнале невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова».

ГЛАВА 15. СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ (60–90-е гг. XX в.)

«Психиатры охотно откликнулись на просьбу D.M. Shaw и его коллеги. Было представлено большое число сообщений из Европы и США, в которых обсуждались случаи резистентности больных депрессией к психофармакотерапии».

«Проблеме резистентной (“затяжной”) депрессии уделяли внимание советские и российские психиатры. Одними из первых таких больных различных возрастов обследовала В.М. Шаманина и другие сотрудники Института психиатрии АМН СССР. Однако долгое время в нашей стране процесс изучения резистентной депрессии протекал менее интенсивно, чем за рубежом. Руководствуясь традициями отечественной психиатрической школы, советские психиатры изучали в основном клинические характеристики резистентной депрессии».

«Британский исследователь С.М. Pare из лондонского Госпиталя Святого Варфоломея (англ. St. Bartholomew’s Hospital) опубликовал статью “Ингибиторы моноаминоксидазы при резистентной депрессии”».

«Существовала точка зрения, что при резистентных депрессиях применение ИМАО является достойной альтернативой ЭСТ. Такую позицию занимали даже психиатры из тех стран, в которых ИМАО в этот период почти не использовались, например, из СССР».

«Результаты исследования показали, что применение ИМАО (транилципромина и фенелзина) эффективно примерно в 60 % случаев неэффективности терапии ТЦА. Однако методика этих исследований не была идеальной (недостатки: открытый метод, только пациенты с анергической и «атипичной» депрессиями)».

**ГЛАВА 16. ФОРМИРОВАНИЕ МНЕНИЯ
О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
КОМБИНАЦИИ С ТЦА И АМФЕТАМИНАМИ
ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ
(60–90-е гг. XX в.)**

«Североамериканские специалисты из Больницы Маклина (англ. McLean Hospital, Белмонт) и Университета Южной Калифорнии (англ. University of Southern California, Лос-Анджелес) в течение многих лет целенаправленно изучали и активно отстаивали позицию необходимости применения комбинации ИМАО и ТЦА».

«Существовало мнение, что одновременное использование ИМАО и ТЦА более эффективно после предшествующего курса ЭСТ: “ЭСТ готовит почву для большего эффекта лекарственной терапии”».

«Указывали на то, что в ряде случаев резистентность преодолевается после того, как вследствие приема высоких доз ИМАО и ТЦА развивается лекарственный делирий. Скорее всего, это были случаи холинолитического делирия, вызванного приемом ТЦА, а последующее улучшение состояния больных было связано с известным феноменом “обрыва” эндогенного психоза сразу после воздействия экзогенной “вредности”».

«Некоторые известные психиатры высказывали точку зрения о том, что “у резистентных больных” есть “моральное и законное право” получить комбинированную терапию одновременно тремя средствами — ИМАО, ТЦА и амфетаминами».

«Несмотря на мнение о возможности проведения комбинированной терапии ИМАО и ТЦА или ИМАО и амфетаминами, многие психиатры, в том числе советские врачи, предостерегали от ее использования».

ГЛАВА 17. ПЕРЕСМОТР ТОЧКИ ЗРЕНИЯ О ВЫСОКОМ РИСКЕ РАЗВИТИЯ ТИРАМИНОВОГО СИНДРОМА И ОПИСАНИЕ САМОНАБЛЮДЕНИЙ БОЛЬНЫХ (80–90-е. гг. XX в. и первые десятилетия XXI в.)

«Появилось представление, что терапия ИМАО не так опасна, как это считалось».

«Некоторые психиатры пошли еще дальше в переосмыслении вопроса о степени опасности применения ИМАО, назвав общепринятые рекомендации соблюдения строгих ограничений в диете “дико раздутыми” и даже “архаизмами” и “мифами”, а общепринятое отношение к ограничению применения ИМАО “устаревшим” и даже “вводящим в заблуждение”».

«Была проведена ревизия списка продуктов, содержащих тирамин. Список продуктов питания, несовместимых с применением ИМАО, был значительно сужен».

«Факт противоречивости взглядов на то, в какой степени риск развития серьезных осложнений должен ограничивать возможность применения высокоэффективных лекарств, касается не только ИМАО. Этот вопрос не раз обсуждался в отношении других представителей психотропных средств».

«Врач, занимающийся рутинной практикой, вероятно, должен сам решить сложный вопрос, стоит ли идти на все-таки возможный риск».

**ГЛАВА 18. ДИСКУССИЯ О СТЕПЕНИ ОПАСНОСТИ
СОЧЕТАНИЯ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ,
ОБЛАДАЮЩИМИ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТЬЮ, И СЛУЧАЙ СМЕРТИ LIBBY ZION
(80–90-е. гг. XX в. и первые десятилетия XXI в.)**

«Даже среди ведущих психиатров не существовало консенсуса в отношении проблемы взаимодействия ИМАО и других лекарственных средств. Путаница в отношении представления о безопасности или опасности сочетания ИМАО и других лекарств иногда принимала гротескные формы».

«Р.К. Gillman отметил, что осложнения при приеме ИМАО наблюдаются реже, чем при лечении некоторыми другими психотропными средствами, например, даже СИОЗС флуоксетином, и что переносимость терапии транилципромином эквивалентна переносимости лечения антидепрессантами второго и даже третьего поколений».

«Трагическая история L. Zion активно освещалась средствами массовой информации, например, The New York Times, New York Magazine, The Washington Post. В американском штате Нью-Йорк был принят закон, получивший известность как “закон Libby Zion”, ограничивший непрерывное время работы врачей 24 часами и еженедельное время — 80 часами».

«После тщательного изучения обстоятельств смерти L. Zion эксперты не смогли прийти к однозначному выводу о причине ее гибели. Этот пример ярко иллюстрирует ситуацию, при которой события, происходящие с пациентами, не всегда поддаются точному “математическому” объяснению, которого часто ожидают и даже требуют близкие больных, администрации медицинских учреждений или государственные надзорные органы».

**ГЛАВА 19. РАСШИРЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ
ОБ ОСОБЕННОСТЯХ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
И СКЕПСИС В ОТНОШЕНИИ СОВРЕМЕННЫХ
«ФУТУРИСТОВ ФАРМАКОЛОГИИ»
(80-е гг. XX в. — первые десятилетия XXI в.)**

«Известные американские психиатры не так давно писали: “В то время, как футуристы фармакологии ожидают появления так называемых тройных ингибиторов обратного захвата, ИМАО были доступны в течение десятилетий”».

«Американские фармакологи и психиатры сформулировали фенилэтиламиную теорию патогенеза депрессии. Она, наряду с катехоламиновой и серотониновой теориями, отражала точку зрения о роли разных моноаминов в развитии аффективных расстройств. Фенилэтиламинная теория не стала столь популярной, как катехоламиновая и серотониновая гипотезы, хотя обсуждается до сих пор».

«Исследователи из филиладельфийского института Вистара (англ. The Wistar Institute) установили, что ИМАО, особенно транилципромин, ингибируют гистоновую деметилазу VNC110/LSD1 и, таким образом, предотвращают деметилирование некоторых гистонов».

**ГЛАВА 20. ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ
НЕАФФЕКТИВНОГО КРУГА
(1954 г. — 90-е гг. XX в. и первые десятилетия XXI в.)**

«Совсем недавно немецкие психиатры представили результаты обзора и метаанализа оценки эффективности применения комбинации транилципромина и антипсихотических средств у больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики».

«Данные о наличии у ИМАО стимулирующего действия натолкнули исследователей на мысль о рациональности применения такой терапии у пациентов с “состояниями истощения”».

«Издание *Diseases of the Nervous System* опубликовало статьи «Теория о причинах психоневротических симптомов, основанная на наблюдениях их лечения энергизатором» и «Успокаивающее действие ингибиторов моноаминоксидазы», в которых впервые в истории был описан анксиолитический эффект терапии ИМАО».

«Отдельная когорта исследований, проведенных в США и Израиле, была посвящена изучению эффективности терапии фенелзином больных посттравматическим стрессовым расстройством, в том числе “травматическим военным неврозом”».

«Психиатры получили некоторый опыт применения ИМАО в детской психиатрии при расстройствах неаффективного спектра».

ГЛАВА 21. ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ СОМАТИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ (конец 50-х — первая половина 80-х гг. XX в.)

«История применения гидразинов в кардиологии началась в Латинской Америке. Мексиканский кардиолог из Национального института кардиологии (испан. Instituto Nacional de Cardiología, Мехико) Т. Cesarman использовал ипрониазид в качестве антидепрессанта, но одновременно заметил ослабление симптомов стенокардии».

«Открытие способности ИМАО снижать АД привело к поиску соединений, которые могли бы целенаправленно использоваться при артериальной гипертензии. Так был создан ИМАО паргилин. Он был официально одобрен для использования в качестве средства, снижающего АД».

«Эффекты ниаламида изучались при совершенно разных соматических заболеваниях. Считается, что этот гидразин стал прототипом некоторых современных антиатерогенных средств».

«ИМАО стали одними из первых участников масштабной истории использования антидепрессантов в качестве обезболивающих средств — истории, через которую прошли антидепрессанты многих клинико-фармакологических групп и которая продолжается до сих пор».

ГЛАВА 22. СУДЬБА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ И СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (первые десятилетия XXI в.)

«Большинство добрых старых лекарств были забыты, а лекарства, сменившие их, не лучше, а в некоторых отношениях хуже, чем их забытые предшественники». Вопрос о том, что терапия “старыми” психотропными средствами может быть эффективнее, чем лечение их новыми представителями, поднимался российскими специалистами, хотя менее активно, чем это происходило за рубежом».

«Эффекты терапии ИМАО обсуждались не только психиатрами, но и широкой общественностью в связи с успешным опытом лечения или, напротив, трагическими событиями. Известность получила судьба американского писателя D.F. Wallace. В некоторых странах селебрити открыто описывают истории собственных психических расстройств. Этот факт свидетельствует о меньшей стигматизации больных и общества в этих странах по сравнению с больными и обществом из регионов, для которых такое явление не характерно».

«Этот пример ярко иллюстрирует ситуацию появления нового термина, описывающего психопатологическую симптоматику, исходя не столько из клинической реальности, сколько из интересов успешности бизнес-процесса».

«Появление в современной России практики публичного обсуждения результатов клинических исследований могло бы “оживить” интерес исследователей к научному процессу, привлечь внимание к научным данным практикующих психиатров, способствовать повышению рейтинга научных изданий».

ГЛАВА 23. ПРИМЕНЕНИЕ В СССР И СОВРЕМЕННОЙ РОССИИ (50-е гг. XX в. — первые десятилетия XXI в.)⁸¹

«Специалисты ведущих отечественных фармацевтических учреждений синтезировали генерики многих оригинальных зарубежных ИМАО (в СССР понятия «генерик» не существовало, хотя за рубежом в это время оно использовалось довольно активно). Отечественные исследователи быстро накопили собственный опыт применения ИМАО. Советские психиатры, прежде всего, пытались определить психопатологические предикторы эффективности терапии ИМАО».

«При проведении клинических исследований советские психиатры почти не использовали практику рандомизации, ослепления и стандартизации. Эффекты терапии ИМАО обычно изучались клиническим методом в обсервационных наблюдениях. Позже ряд отечественных специалистов обратили внимание на ценность данных, полученных в качественно проведенных обсервационных исследованиях, и на определенные недостатки результатов строго спланированных исследований. Такого же мнения придерживались некоторые американские и европейские специалисты».

«Концепция разделения антидепрессантов на средства первого, второго и третьего рядов появилась в западной психиатрии и все прочнее входит в российский обиход. Ее применение упрощает выбор терапии, а значит, повышает вероятность успешности лечения. Однако необходимо учитывать, что эта концепция базируется на идее строго дифференцированного подхода к выбору лечения в зависимости от особенностей состояния больного. Невнимание к этому обстоятельству может привести не к повышению, а к снижению успешности лечения».

⁸¹ Информация об исследовании эффектов терапии необратимыми неселективными ИМАО в СССР и России также представлена в тексте других глав.

**ГЛАВА 24. СОЗДАНИЕ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ
СПЕЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
ТРАНИЛЦИПРОМИНА И НИАЛАМИДА
(60-е гг. XX в. — 20-е гг. XXI в.)**

«В настоящее время официальные комбинированные препараты, в состав которых входят транилципромин и трифлуоперазин, все еще доступны для использования».

«В СССР первый опыт применения комбинации ипрониазида и нейролептиков в лабораторных условиях получила С.С. Либерман. Исследователь подчеркивала, что она впервые в мировой истории изучила эффекты комбинации ипрониазида и хлорпромазина. А.К. Добржанская применила комбинацию ипрониазида и хлорпромазина в клинической практике при лечении больных шизофренией и реактивными психозами».

«В 60-е гг. в разных странах неоднократно предпринимались попытки парентерального (внутривенного и внутримышечного) использования ниаламида. Возможность парентерального применения ниаламида изучалась в СССР».

ГЛАВА 25. ПОПЫТКИ СОЗДАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ (90-е гг. XX в. — первые десятилетия XXI в.)

«Сотрудники Казанского национального исследовательского технологического университета, Казанского государственного медицинского университета и Башкирского государственного медицинского университета синтезировали ряд новых соединений, представляющих собой гидразиды хлорэтоксипарилфосфорилуксусных и ксантинилтиоуксусных кислот. Было установлено, что некоторые их представители проявляют антидепрессивную активность, возможно, ингибируют MAO и стимулируют серотонинергическую и норадреналинергическую нейротрансмиссию».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представители многих групп антидепрессантов стали участниками увлекательных сюжетов художественных произведений — фильмов, книг и даже сценических постановок¹⁰¹. Необратимые неселективные ИМАО не остались в стороне от этого процесса. «Бобби Манн принимал фенелзин <...> Бобби Манн был убит» — этим отрывком из известного американского детективного сериала мы начали описание истории необратимых неселективных ИМАО. Однако первые читатели, которые познакомились с ней еще на этапе подготовки рукописи, восприняли ее как «более увлекательную» и даже «более детективную», чем сюжет упомянутого сериала.

История необратимых неселективных ИМАО преодолела несколько крутых виражей. Главные из них — восторженные отзывы о высокой эффективности применения при различных психических и даже соматических заболеваниях; практически полное забвение из-за опасений перед развитием тяжелых осложнений и нарастания скепсиса в отношении пользы лечения; возвращение в клиническую практику в связи с появлением данных об успешности использования при некоторых психических расстройствах и возникновении мнения о переоцененности степени опасности терапии (рисунок 2). В эту замысловатую историю оказались вовлечены врачи, пациенты и их близкие, фармацевтические организации, различные представители немедицинской общественности — журналисты и писатели, судьи и адвокаты, представители законодательной власти и, таким образом, все общество в целом. Необратимые неселективные ИМАО являются особой группой антидепрессантов, т.к., в отличие от других тимолептиков, они поч-

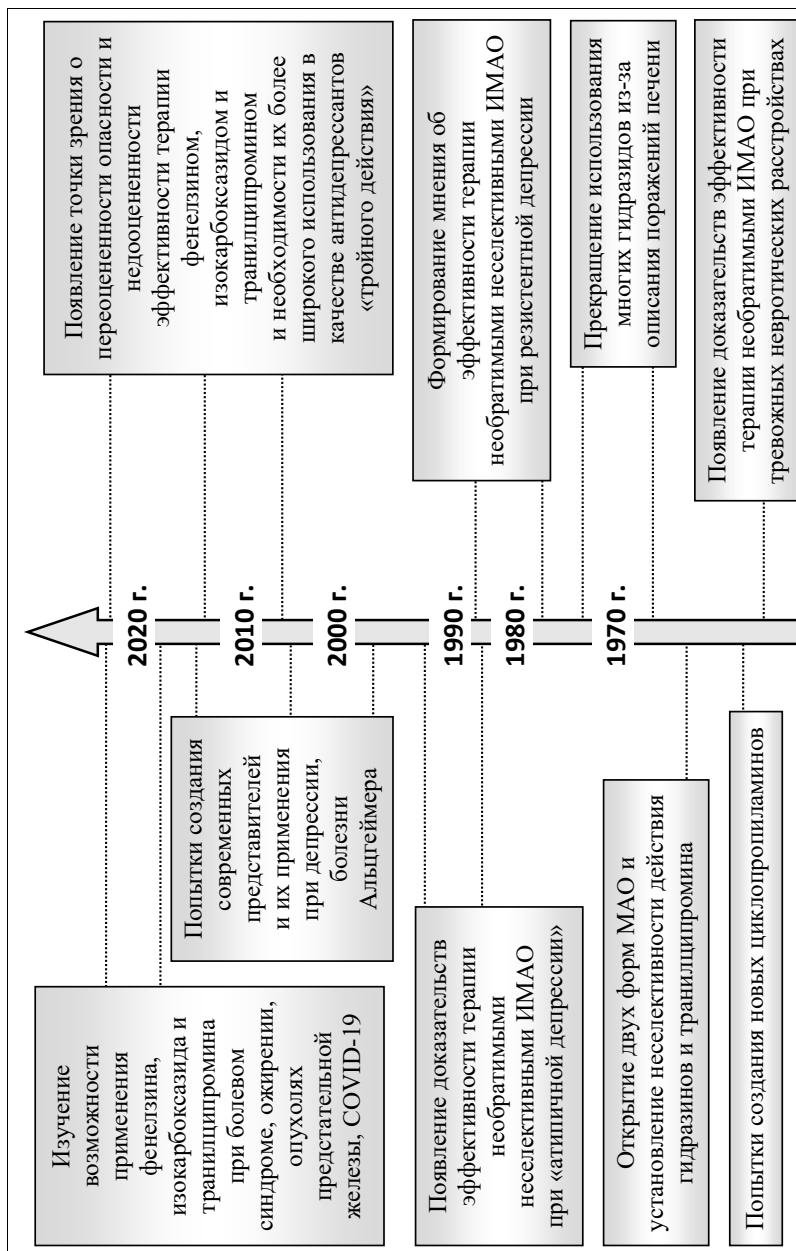
¹⁰¹ Подробно история участия разных антидепрессантов в этих сюжетах будет описана в следующих монографиях, посвященных историям различных групп антидепрессантов.

ти никогда не использовались рутинно, поскольку их применение требует от врачей и пациентов особой бдительности.

Несмотря на то, что история необратимых неселективных ИМАО длится более 70 лет, многие вопросы, связанные с оценкой эффектов такой терапии, до сих пор не прояснены и остаются предметом оживленных, а порой даже бурных дискуссий. История необратимых неселективных ИМАО продолжает писаться в настоящее время, т.к. апологеты необратимых неселективных ИМАО все еще активно изучают их эффекты. Несмотря на эти усилия, вряд ли стоит надеяться на скорое прояснение нерешенных вопросов, поскольку потенциал отдельных энтузиастов недостаточен для быстрого формирования строгой доказательной базы. Таким образом, очевидно, что история необратимых неселективных ИМАО будет развиваться в будущем — до тех пор, пока они будут применяться в клинической практике или в экспериментальных условиях.

В настоящее время в нашей стране необратимые неселективные ИМАО почти забыты. Они не применяются в отечественной практике около трех десятилетий. В редких современных изданиях представлены лишь краткие упоминания о них. События, происходящие в России последнее столетие, протекают по «особому сценарию», который во многом не совпадает с общемировыми процессами. Однако пренебрежение опытом зарубежных коллег, которые продолжают использовать в практике необратимые неселективные ИМАО, особенно при «атипичной» и резистентной депрессиях, вероятно, является ошибочным. Возможно, представленная читателю «история» восполнит этот очевидный пробел.

Пациентам и их близким, а также всем, кто прочел эту книгу, не имея специального медицинского образования, необходимо воздержаться от вывода, что из-за спорности ряда вопросов, связанных с эффектами терапии антидепрессантами — необратимыми неселективными ИМАО, следует остерегаться такого лечения. Описанные противоречия носят профессиональный характер и негативно не скажутся на состоянии вашего здоровья или здоровья ваших близких, при условии, что лечение проводит грамотный специалист, а пациент соблюдает его рекомендации.



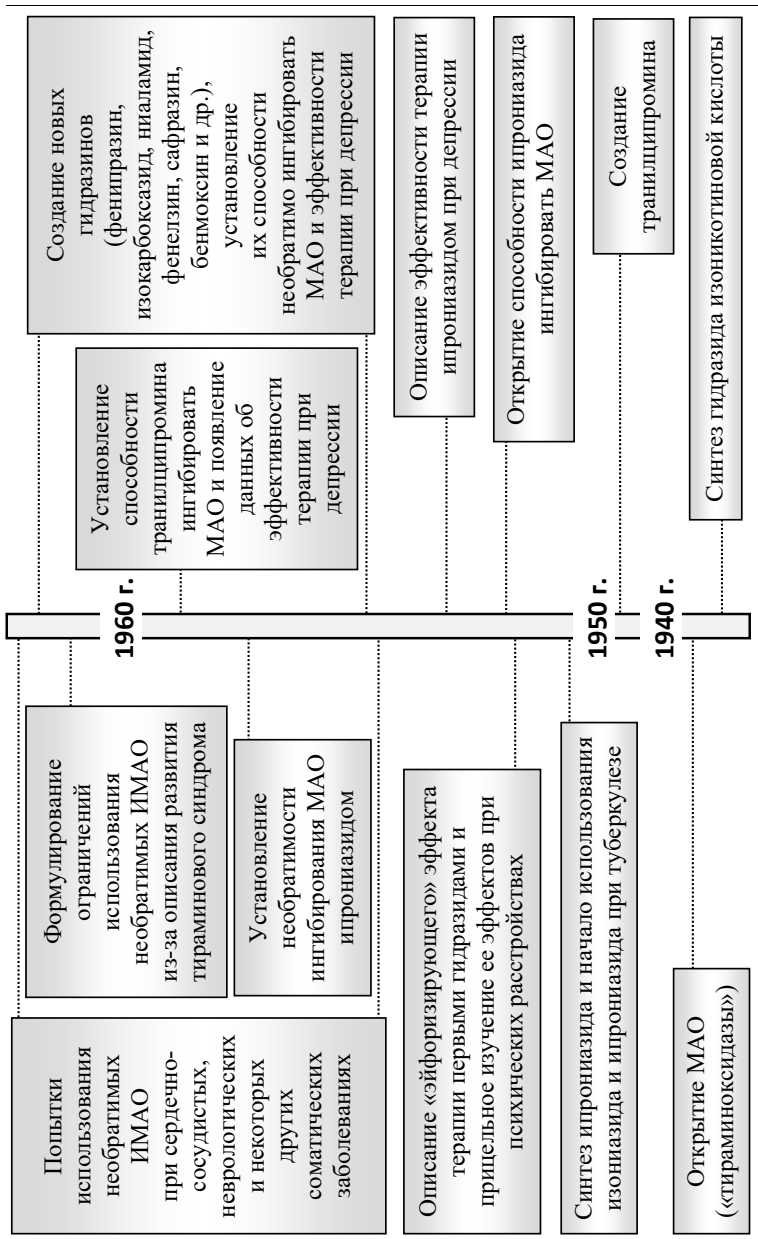


Рисунок 2. Хронология основных событий истории необратимых неселективных ИМАО

ПЕРЕЧЕНЬ КРАТКИХ ИСТОРИЧЕСКИХ ЭКСКУРСОВ

Из истории предпосылок к началу изучения лечебных эффектов гидразида изоникотиновой кислоты.....	29
Из истории описания «эйфоризирующего» действия терапии изониазидом и ипрониазидом.....	32
Из истории дискуссии между психиатрами об их первенстве в открытии способности терапии ипрониазидом улучшать состояние больных депрессией	35
Из истории открытия МАО и изучения ее функции	39
Из истории появления термина «антидепрессант»	45
Из истории существования названий-двойников гидразинов и лекарственных средств других клинико-фармакологических групп	49
Из истории появления и применения в психиатрии средств амфетаминового ряда	54
Из истории различия процесса изучения эффектов лекарственных средств в западных капиталистических странах и восточных странах социалистического блока	56
Из истории открытия МАО и изучения ее функции	59
Из истории становления моноаминергической теории патогенеза депрессии	60
Из истории развития экспериментальных методов оценки активности антидепрессантов	62
Из истории применения принципов доказательной медицины при изучении эффектов терапии ИМАО	66
Из истории дискуссии о том, обладает ли терапия антидепрессантами и другими психотропными средствами патогенетическим или симптоматическим действием.....	71

Из истории изучения взаимодействия ИМАО и пиридоксина.....	76
Из истории обсуждения вопроса о наличии у терапии ИМАО амфетаминоподобного действия.....	81
Из истории применения терминов «эрготропное действие» и «эрготропная система».....	83
Из истории установления первенства в появлении идеи о взаимосвязи между употреблением в пищу сыра и повышением АД.....	84
Из истории изучения вопросов о содержании тирамина в сыре, его влиянии на АД и его метаболизме.....	85
Из истории изучения природы головной боли, возникающей при терапии ИМАО.....	88
Из истории перерыва использования изокарбксазида в клинической практике.....	100
Из истории обсуждения вопроса о роли нарушения функционирования МАО в патогенезе депрессии.....	106
Из истории развития методики оценки скорости реакции ацетилирования.....	108
Из истории развития концепции «атипичной депрессии».....	112
Из истории становления концепции резистентной депрессии.....	122
Из истории лечения больных депрессией амфетаминами.....	135
Из истории пересмотра взглядов на высокую опасность терапии некоторыми психотропными средствами.....	139
Из истории изучения эффектов и ограничения применения некоторых антигистаминных средств.....	143
Из истории изучения проблемы развития осложнений при одновременном применении ИМАО и петидина.....	149
Из истории появления термина «следовые амины» и формулирования фенилэтиламиновой теории патогенеза депрессии.....	153
Из истории применения термина «марсализация».....	160
Из истории появления данных о «прямом» влиянии терапии ИМАО на вес больных.....	164

Из истории противоречия взглядов на возможность применения ИМАО при гипертонической болезни	171
Из истории различия подходов к обсуждению результатов научных исследований в разных странах	178
Из истории появления понятия «когнитивные нарушения» у больных депрессией	180
Из истории существования мнения о более высокой эффективности терапии «старыми» психотропными средствами в сравнении с эффективностью терапии их новыми представителями	185
Из истории вопроса об интерпретации данных, полученных в результате обобщающих статистических исследований.....	186
Из истории использования термина «генерик» лекарственного средства	192
Из истории трансформации методики проведения отечественных клинических исследований	193
Из истории развития концепции «резерпиновой депрессии»	196
Из истории существования названий-двойников циклопропиламинов и лекарственных средств других клинико-фармакологических групп.....	197
Из истории существования мнения об эффективности применения при депрессии пиридоксина	199
Из истории развития концепции разделения психотропных средств на средства «первого», «второго» и «третьего рядов»	202
Из истории процесса обмена опытом между советскими и зарубежными исследователями	206
Из истории применения комбинации ИМАО и нейролептиков (антипсихотиков)	210

ОБ АВТОРЕ*

Дмитрий Сергеевич Данилов — доктор медицинских наук, заведующий отделением клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Сеченовского университета, психиатр

Профессиональная деятельность:

- 2010 г.—настоящее время — заведующий отделением клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
- 2013—2015 гг. — ведущий научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра «Психическое здоровье» Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
- 2006—2008 гг. — преподаватель кафедры психиатрии и медицинской психологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова
- 2003—2010 гг. — врач-психиатр клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Образование:

- 2011 г. — Высшая аттестационная комиссия РФ, присуждение ученой степени доктора медицинских наук (психиатрия)
- 2007 — 2010 гг. — Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова и Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, соискатель ученой степени доктора медицинских наук
- 2005 г. — Высшая аттестационная комиссия РФ, присуждение ученой степени кандидата медицинских наук (психиатрия)
- 2002—2004 гг. — Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, очный аспирант кафедры психиатрии и медицинской психологии
- 2000—2002 гг. — Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, клинический ординатор кафедры психиатрии и медицинской психологии
- 1994—2000 гг. — Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, студент лечебного факультета

Дополнительная информация:

- Победитель в номинации «Лучшая идея книги» Российской литературной премии в области медицины «Здравомыслие-2022»
- Член Российского общества психиатров
- Член редакционных коллегий журналов «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» и «Психиатрия и психофармакотерапия»
- Член экспертного совета РИНЦ
- Индекс Хирша (РИНЦ) – 14 (https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?id=507844)

Контакты:

- Электронная почта: danilov_dmitry_psychiatry@mail.ru
- Почтовый адрес: 119021, Российская Федерация, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9

* – по состоянию на январь 2023 г.

АНОНС СЛЕДУЮЩЕГО ИЗДАНИЯ

Д.С. Данилов

ИСТОРИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Книга Вторая

**Миансерин, миртазапин и другие стимуляторы
высвобождения норадреналина
и (предположительно) серотонина**

ВВЕДЕНИЕ

В середине 80-х гг. XX в. английский поэт, удостоенный ордена командора Британской империи и Королевской золотой медали за поэзию, Рой Фуллер (англ. Roy Fuller) выпустил сборник стихов «Сонеты миансерина» (в англ. оригинале — «Mianserin Sonnets»). В тот период он лечился этим антидепрессантом, и терапия сопровождалась яркими сновидениями. Один из сонетов был начат так: «Искусство заключается в том, чтобы передать повествование менее скучно, чем это происходит во сне...». В середине 00-х гг. XXI в. в музыкальном треке «Танец маньяка» (в англ. оригинале — «Maniac Dance») известная финская англоязычная группа Stratovarius упомянула антидепрессант миртазапин. «Танцем маньяка» автор текста и гитарист Тимо Толкки (фин. Timo Tolkki) поэтично описал тяжелый период своей жизни, связанный с душевной болезнью: «Этот год был страшным сном...».

<...>

ГЛАВА 3

<...> Появление миансерина пошатнуло существовавшую в 50–70-е гг. концепцию о том, что антидепрессивное действие развивается исключительно за счет ингибирования захвата моноаминов или ингибирования МАО. Поэтому в конце 70-х — начале 80-х гг. миансерин стали называть «атипичным антидепрессантом» или «антидепрессантом второго поколения», тем самым подчеркивая особенности его нейрохимической активности. Сотрудники Organon считали миансерин родоначальником этой группы тимолептиков. Термины «атипичный антидепрессант» и «антидепрессант второго поколения» нередко используются при характеристике миансери-

на в наши дни. Учитывая данные о том, что миансерин не влияет на захват моноаминов и не ингибирует МАО, в 70-е гг. обсуждалось значение других нейрохимических механизмов реализации его антидепрессивного действия. <...>

ГЛАВА 13

<...> В конце последнего десятилетия XX в. были получены данные о том, что симптомы депрессии при терапии миртазапином ослабевают быстрее, чем при лечении СИОЗС. В дальнейшем по этому вопросу разгорелась дискуссия, площадкой для которой стал Journal of Clinical Psychiatry. Британский психиатр сделал вывод о том, что при терапии миртазапином эффект наступает быстрее, чем при использовании СИОЗС. Исследователи из США подтвердили, что применение миртазапина быстрее ослабляет депрессивную симптоматику, чем лечение СИОЗС. Другой американский исследователь усомнился в надежности данных о более быстром ослаблении депрессивной симптоматики при терапии миртазапином по сравнению с другими антидепрессантами. Он обосновал недоказанность разной скорости наступления эффекта и указал на необходимость более тщательного изучения этого вопроса. Эта статья вызвала общественный резонанс. <...>

ГЛАВА 17

<...> В 80-е гг. Ю.Л. Нуллер изменил свою точку зрения в отношении механизма развития антидепрессивного действия пророксана. Это произошло после появления в Западной Европе представления о том, что антидепрессивный эффект миансерина развивается благодаря его способности блокировать α_2 -адренорецепторы. Ю.Л. Нуллер предположил, что антидепрессивная активность пророксана обусловлена таким же механизмом. Он сравнил эффективность терапии пророксаном, миансерином, ТЦА амитриптилином и дезметилимипрамином. Результаты свидетельствовали, что при лечении пророксаном симптомы депрессии ослабевают быстрее, чем при терапии миансерином и ТЦА, а при применении миансерина — быстрее, чем при использовании ТЦА. Исследования эффективности терапии пророксаном, выполненные в разные годы Ю.Л. Нуллером, отличались достаточно высоким методическим уровнем. <...>

Выход книги ожидается осенью 2023 года
Приобрести ее можно у книгоиздателя — vuzizdat.ru,
в розничных книжных сетях и на маркетплейсах

Научное издание

ДАНИЛОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

ИСТОРИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Книга первая

**Необратимые неселективные
ингибиторы моноаминоксидазы**

Корректор: *А. В. Горелкина*
Редактор: *М. А. Иванова*

Подготовка оригинал-макета *М. А. Ивановой*

Подписано в печать 28.08.2023. Формат 60×84/16. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 17,25. Тираж 1200. Заказ 087.

Выпущено ООО «Медиапапир»

194021, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 28, литера А,
помещ. 3-н, ком. 184, 185, 188, 192, 193, 194. Тел.: (812) 987-75-26
mediapapir@gmail.com www.mediapapir.com www.mediapapir.ru

ABOUT the AUTHOR*

Dmitry S. Danilov – Doctor of Sciences in Medicine, Head of the Department of Sechenov University's S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, Psychiatrist

Professional practice:

- 2010–present – Sechenov University's S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry (University Clinical Hospital No. 3), Head of the Department
- 2013–2015 – Scientific and Educational Clinical Center “Mental Health” of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Leading Researcher
- 2006–2008 – Department of Psychiatry and Medical Psychology of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Lecturer
- 2003–2010 – S.S. Korsakov of Psychiatry Clinic of the I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Psychiatrist

Education:

- 2011 – Higher Attestation Commission of the Russia, awarding the degree of Doctor of Sciences in Medicine (Psychiatry)
- 2007–2010 – Department of Psychiatry and Medical Psychology of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy and I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, candidate for the degree of Doctor of Sciences in Medicine
- 2005 – Higher Attestation Commission of the Russian Federation, awarding the degree of Candidate of Sciences in Medicine (Psychiatry)
- 2002–2004 – Department of Psychiatry and Medical Psychology of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, full-time Postgraduate Student
- 2000–2002 – Department of Psychiatry and Medical Psychology of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Clinical Resident
- 1994–2000 – Medical Faculty of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Student

Additional information:

- Winner in the nomination “Best Book Idea” of the Russian Literary award in the field of medicine “Sanity-2022” (“Zdravomyslie-2022”)
- Member of the Russian Society of Psychiatrists
- Member of the Editorial Boards of the journals “Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics” and “Psychiatry and Psychopharmacotherapy”
- Member of the Expert Council of the RSCI
- H-Index (RSCI) – 14 (https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?id=507844)

Contacts:

- E-mail: danilov_dmitry_psychiatry@mail.ru
- Post address: 11 Rossolimo str., building 9, Moscow, 119021, Russian Federation

* – as of January 2023