

Мультимодальные серотонинергические антидепрессанты¹

Д.С. ДАНИЛОВ

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

В предлагаемой лекции на основе данных литературы представлена история создания селективных серотонинергических антидепрессантов, ингибирующих обратный захват серотонина и действующих на серотониновые рецепторы. Подробно анализируется история изучения нейрохимической активности и эволюции классификации этих средств. Обоснована рациональность отнесения всех представителей рассматриваемых антидепрессантов (тразодон, этоперидон, нефазодон, вилазодон, вортиоксетин) в единую группу мультимодальных серотонинергических антидепрессантов и целесообразность ее выделения в современной нейрохимической классификации психотропных средств.

Ключевые слова: мультимодальные антидепрессанты, серотонинергические антидепрессанты, блокаторы 5HT₂-рецепторов, антагонисты серотониновых рецепторов и ингибиторы обратного захвата серотонина («SARIs»), частичные агонисты серотониновых рецепторов и ингибиторы обратного захвата серотонина («SPARIs»), производные фенилпиперазина, тразодон, этоперидон, нефазодон, литоксетин, любазодон, вилазодон, вортиоксетин, создание, нейрохимическая активность, классификация, серотониновые (5HT-) рецепторы, белок-переносчик серотонина, история.

Multimodal serotonergic antidepressants

D.S. DANILOV

Korsakov Clinic of Psychiatry, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Based on the original literature, the author for the first time describes a history of selective serotonergic antidepressants simultaneously inhibiting the serotonin reuptake and directly interacting with serotonin receptors. A history of creation and introduction of their main representatives is presented. A history of investigation of their neurochemical activity is analyzed in details. The history of the evolution of their classifications is systemized. The data presented suggest the rationale for unifying all selective serotonergic antidepressants, simultaneously inhibiting the serotonin reuptake and directly interacting with serotonin receptors (trazodone, etoperidone, nefazodone, vilazodone, vortioxetine), in one group of «multimodal serotonergic antidepressants». The expediency to include this group in the modern neurochemical classification of nootropic drugs is substantiated.

Keywords: multimodal antidepressants, serotonergic antidepressant, 5HT₂-receptors antagonists, serotonin antagonist and reuptake inhibitors («SARIs»), serotonin partial agonist and reuptake inhibitors («SPARIs»), phenylpiperazine derivative, trazodone, etoperidone, nefazodone, litoxetine, lubazodone, vilazodone, vortioxetine, creation, neurochemical activity, classification, serotonin (5HT-) receptors, serotonin transporter, history.

Широкой аудитории специалистов знакомы такие традиционно выделяемые группы серотонинергических антидепрессантов, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (флуоксетин, циталопрам, пароксетин и др.), блокаторы серотониновых 5HT₂-рецепторов (тразодон, нефазодон) и селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (тианептин, механизм действия которого, вероятно, далеко выходит за рамки серотонинергической активности).

В последнее время в клиническую практику были введены новые представители селективных серотонинергических антидепрессантов (вилазодон, вортиоксетин). Их нейрохимическую активность нельзя объяснить только влиянием на обратный захват серотонина или блокадой серотониновых 5HT₂-рецепторов. Получены данные об их сложном полифункциональном механизме действия. Отдельные представители этих препаратов все чаще обозначаются термином «мультифункциональные антидепрессанты». Семантика такого понятия подразумевает, что нейрохимическая активность этих средств должна сочетать в себе, по крайней мере, два нейрохимических до-

полняющих друг друга механизма в плане повышения эффективности или улучшения переносимости лечения.

Наиболее часто характеристика «мультимодальный антидепрессант» используется при описании действия вортиоксетина. Поэтому у части психиатров сложилось впечатление об уникальности его нейрохимической активности, а значит, и клинических эффектов. Однако анализ истории создания и изучения механизма действия целого ряда серотонинергических антидепрессантов свидетельствует об ошибочности такого мнения. Экскурс в историю

¹Основные положения статьи были представлены автором в докладе «Серотонинергические антидепрессанты: история в современности» на III ежегодной научно-практической конференции «Дроздовские чтения» (15 ноября 2016 г., Москва). Настоящая статья является частью проекта «История серотонинергических антидепрессантов». Другая его часть, посвященная истории селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, была представлена автором в статьях «Антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история» (Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2015, №1) и «История селективных ингибиторов обратного захвата серотонина» (Психиатрия и психофармакотерапия, 2015, №5-6).

доказывает, что сходной нейрхимической активностью обладают другие антидепрессанты. Этот факт ставит вопрос о правомерности выделения в современной классификации антидепрессантов группы «серотонинергические антидепрессанты мультимодального действия» и включения в нее не только новых, но и некоторых старых, хорошо известных серотонинергических средств.

Создание первых серотонинергических антидепрессантов (тразодон и этоперидон) и начало изучения их нейрхимической активности (60—70-е годы XX века)

История селективных серотонинергических антидепрессантов начала свой отсчет в 1966 г., когда психофармакологи итальянской фармацевтической компании «Angelini» во главе с В. Silvestrini создали фенилпиперазиновый антидепрессант тразодон [1]. Предполагалось, что депрессия ассоциирована с уменьшением болевого порога, а применение некоторых средств, повышающих его, должно приводить к развитию антидепрессивного эффекта. В 1971 г. тразодон стал применяться в Италии. В течение следующих 10 лет он стал использоваться в других европейских странах и был зарегистрирован в СССР [2].

В 1976 г. в Европе был зарегистрирован еще один антидепрессант из группы фенилпиперазинов — этоперидон, также созданный сотрудниками компании «Angelini». В отличие от тразодона, этоперидон широко не использовался в практике, хотя некоторое время включался в классификации антидепрессантов. Еще одним фенилпиперазиновым соединением, которое производилось немецкой фармацевтической компанией «Merck KGaA», был мепипразол. Первые сообщения о его эффективности появились в 1970 г. [3]. Однако считалось, что основное действие мепипразола связано с ослаблением тревоги, а не депрессивного аффекта.

В течение 10 лет нейрхимический субстрат антидепрессивного действия тразодона оставался не установленным. Данные о его влиянии на серотонинергическую систему были получены только в 1976 г., когда итальянские исследователи Е. Stefanini и соавт. [4] выявили способность тразодона блокировать обратный захват серотонина. Было показано, что он ингибирует обратный захват серотонина в несколько сотен раз сильнее, чем захват норадреналина и дофамина, т.е. обладает селективным серотонинергическим действием. В 1976 г. появились данные о влиянии на серотонинергическую систему этоперидона [5] и было показано [6, 7], что таким же эффектом обладает метаболит тразодона и этоперидона мета-хлорфенилпиперазин (*meta-chlorophenylpiperazine* — *m-CPP*). При этом оказалось, что он блокирует обратный захват серотонина в несколько раз сильнее, чем тразодон.

Открытие серотонинергической активности тразодона, этоперидона и *m-CPP* в 70-е годы соответствовало сформулированной в 1969 г. И.П. Лапиным и Г.Я. Оксенкругом серотонинергической теории патогенеза депрессии. Ее развитие обусловило появление в разных странах целенаправленных исследований по созданию антидепрессантов, обладающих серотонинергической активностью — СИОЗС. Они увенчались успехом в 1974 г. созданием флуоксетина. Но первым появившимся в клинической практике серотонинергическим антидепрессантом по праву можно считать тразодон.

Несмотря на популярность мнения о связи антидепрессивной активности тразодона с ингибированием обратного захвата серотонина, уже во второй половине 70-х годов европейские исследователи установили, что этот его эффект выражен гораздо слабее, чем аналогичная способность трициклических антидепрессантов (ТЦА) и флуоксетина [7], что было подтверждено и исследователями в США [8]. В этих исследованиях участвовали сотрудники одного из подразделений американской фармацевтической компании «Bristol-Myers», коллектив которой в это время приступал к созданию новых фенилпиперазиновых антидепрессантов.

Наряду с мнением о способности тразодона блокировать обратный захват серотонина, т.е. об усилении активности серотонинергической системы, в конце 70-х годов появились противоположные данные о его антисеротонинергическом действии. Тразодон даже называли «антисеротонинергическим средством». Было установлено, что однократное и постоянное введение тразодона устраняет поведенческие эффекты веществ, обладающих серотонинстимулирующим действием. Исходя из этого наблюдения впервые была выдвинута гипотеза о способности тразодона блокировать постсинаптические серотониновые 5HT₂-рецепторы [9]. После усовершенствования технологии изучения процесса связывания рецепторов с лигандами она была доказана.

Синтез нефазодона, появление первых доказательств влияния производных фенилпиперазина на серотониновые рецепторы и создание литоксетина (80-е годы XX века)

В конце 70-х — начале 80-х годов начался новый этап развития психофармакологии антидепрессантов — производных фенилпиперазина. В этот период клинические эффекты тразодона привлекли внимание исследователей в США. В результате в 1981 г. тразодон был разрешен для применения в США и стал первым антидепрессантом второго поколения, введенным в практику в этой стране. За год до этого события сотрудники фармацевтической компании «Bristol-Myers», усовершенствовав молекулу тразодона, синтезировали новый фенилпиперазиновый антидепрессант нефазодон. Период его испытаний длился около 15 лет, и в 1994—1996 гг. он был одобрен для применения в клинической практике.

Одновременно с созданием нефазодона появились первые доказательства того, что тразодон является антагонистом 5HT₂-рецепторов [10, 11]. В одном из экспериментальных исследований было установлено, что тразодон, *m-CPP* и миансерин обладают очень высоким и сопоставимым сродством к 5HT₂-рецепторам сосудистой стенки [11]. Эти находки стали прямым подтверждением косвенных свидетельств антисеротонинергической активности тразодона, полученных в 70-е годы. Во второй половине 80-х годов появились сообщения о способности нефазодона блокировать 5HT₂-рецепторы [12].

Во второй половине 70-х годов американские и японские исследователи сформулировали новую теорию, объясняющую патогенез развития депрессии гиперсенситизацией постсинаптических 5HT-рецепторов вследствие снижения концентрации серотонина в синаптической щели. Поэтому открытие у тразодона и нефазодона способности блокировать 5HT₂-рецепторы привело к появлению точки зрения, согласно которой именно такой их

эффект приводит к развитию антидепрессивного действия [9]. В середине 80-х годов это мнение было подкреплено данными о том, что тразодон слабо воздействует на обратный захват серотонина, но является антагонистом 5HT-рецепторов [13].

Наряду с данными о способности тразодона ингибировать обратный захват серотонина и блокировать 5HT-рецепторы постепенно распространилось мнение о дозозависимости этих эффектов. В конце 70-х годов было показано, что использование невысоких доз тразодона ослабляет эффекты стимуляторов серотонинергической системы, а использование его высоких доз усиливает серотонининдуцированные двигательные феномены. В результате был сделан вывод, что при использовании в невысоких дозах тразодон проявляет свойства антагониста серотонинергической системы, а в высоких дозах (так же как m-CPP) обладает свойствами ее агониста [14]. Некоторые авторы акцентировали внимание, что при использовании высоких доз тразодона происходит одновременное ингибирование обратного захвата серотонина и 5HT-рецепторов. В начале 90-х годов появились данные о том, что нефазодон ингибирует обратный захват серотонина и блокирует 5HT-рецепторы, а его длительное применение сопровождается снижением плотности их кортикального пула [15].

В конце 80-х годов было установлено, что тразодон и m-CPP, в отличие от имипрамина и миансерина, обладают селективной серотонинергической активностью [16]. В этот период механизм действия тразодона стал объектом изучения и в СССР. Сотрудники Всесоюзного научного центра психического здоровья АМН СССР при сравнении нейрхимической активности тразодона и имипрамина установили, что серотонинергическое действие обоих антидепрессантов реализуется через различные механизмы, а при изучении механизма действия комбинаций тразодона и имипрамина, зимелидина (представитель группы СИОЗС) и имипрамина показали, что зимелидин и имипрамин конкурентно воздействуют на одни и те же звенья серотонинергической системы, тогда как тразодон и имипрамин — на различные ее звенья.

Вскоре после создания нефазодона в США в 1980 г. специалисты французской фармацевтической компании «Synthelabo» синтезировали соединение, получившее название литоксетин. Первые сообщения о нем появились в периодической печати во второй половине 80-х годов. Литоксетин разрабатывался как антидепрессант, ингибирующий обратный захват серотонина. Однако оказалось, что одновременно с этой способностью он блокирует серотониновые 5HT₃-рецепторы. Хотя в клинической практике литоксетин никогда не использовался, его можно считать прототипом антидепрессантов, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и 5HT₃-рецепторы. В настоящее время применение таких средств считается перспективным направлением психофармакотерапии депрессии.

Первые попытки определения положения производных фенилпиперазина в классификации антидепрессантов (70—90-е годы XX века)

Поскольку тразодон не является трициклическим соединением, а механизм его действия не связан с ингибированием моноаминоксидазы (MAO), его нельзя было причислить к двум основным группам антидепрессантов,

применявшихся в 70—80-е годы, — ТЦА и ингибиторы MAO (ИМАО). В тот период также не было весомого основания для выделения тразодона в группу селективных серотонинергических антидепрессантов, поскольку в течение 10 лет (с момента введения тразодона в практику и до момента начала использования первых СИОЗС зимелидина и индалпина) он был единственным их представителем, доступным для применения. Такое выделение произошло позднее.

При классификации антидепрессантов в 70—90-е годы тразодон и нефазодон обычно относились к группам антидепрессантов второго поколения или атипичных антидепрессантов. В эти группы объединялись средства разной химической структуры (но не ТЦА) и разного механизма действия (но не ИМАО). Некоторые исследователи выделяли нефазодон (вместе с венлафаксином) в группу антидепрессантов четвертого поколения, а тразодон — в группу антидепрессантов второго поколения [17]. Такое классификационное деление вряд ли имело практическое значение, а отражало лишь хронологию истории создания и введения в практику новых антидепрессантов.

Хотя в 80—90-е годы при характеристике строения молекул тразодона, этоперидона и нефазодона нередко указывалось, что они являются производными фенилпиперазина, их объединение в одну группу антидепрессантов на основании сходства химической структуры (подобно ТЦА) происходило казуистически редко. В доступной литературе обнаруживается лишь единственный источник, датированный 1994 г., в котором такое объединение было проведено [18]. Иногда на основании особенностей химического строения тразодон относился к группе бициклических антидепрессантов или объединялся с другими антидепрессантами в обширную и разнородную группу моно-, би-, тетра- и гетероциклических антидепрессантов.

Сразу после начала использования в клинической практике зимелидина и индалпина в 1982—1983 гг. тразодон был объединен с ними в группу СИОЗС [19]. Установление в конце 80-х годов способности нефазодона ингибировать обратный захват серотонина также позволило причислить его к группе СИОЗС [20]. Однако доказательства слабого влияния (по сравнению с СИОЗС, большинством ТЦА и венлафаксином) производных фенилпиперазина на обратный захват серотонина, полученные в 90-е годы, поставили под сомнение правомерность такого классификационного подхода.

Появление новой классификационной рубрики «блокаторы 5HT₂-рецепторов» и детализация данных о влиянии тразодона и нефазодона на этот тип серотониновых рецепторов (90-е годы XX века)

С начала 90-х годов исследователи все чаще стали объединять тразодон, нефазодон и другие фенилпиперазиновые антидепрессанты в одну группу на основании их способности ингибировать обратный захват серотонина и блокировать 5HT₂-рецепторы. Одними из первых такую точку зрения в 1990 г. высказали М. D'Amico и другие исследователи из фармацевтической компании «Bristol-Myers», изучавшие эффекты нефазодона. В дальнейшем такое классификационное выделение получило широкое признание [21, 22]. Поскольку отличительной от СИОЗС особенностью действия фенилпиперазиновых антидепрессантов считалась их способность блокировать 5HT₂-

рецепторы, их стали обозначать как блокаторы 5HT₂-рецепторов. Данные, полученные в первой половине 90-х годов, свидетельствовали, что по силе аффинитета к этому типу 5HT-рецепторов тразодон, нефазодон и этоперидон превосходят СИОЗС и большинство ТЦА, уступая только amitриптилину [18]. Классификационная рубрика «блокаторы 5HT₂-рецепторов» фактически подчеркивала наличие в спектре нейрхимической активности тразодона и нефазодона прямого рецепторного действия.

Выделению тразодона и нефазодона в группу блокаторов 5HT₂-рецепторов способствовало появление международной номенклатуры 5HT-рецепторов. В 1986 г. коллектив западноевропейских и австралийских исследователей предложил их первую детальную классификацию. На основании результатов лигандных исследований были выделены 3 типа 5HT-рецепторов: 5HT₁-, 5HT₂- и 5HT₃-рецепторы. Причем в это время уже было известно, что 5HT₁-рецепторы представлены несколькими подтипами — 5HT_{1A}-, 5HT_{1B}- и 5HT_{1C}-рецепторами. В 1993—1994 гг. коллектив по изучению 5HT-рецепторов, к которому присоединились исследователи из США, предложил их новую номенклатуру. На основании достижений молекулярной биологии (расшифровка структуры рецепторов и клонирование их генов) в ней выделялось уже 7 типов 5HT-рецепторов: 5HT₁- (в том числе 5HT_{1A}-, 5HT_{1B}-, 5HT_{1D}-, 5HT_{1E}- и 5HT_{1F}), 5HT₂- (в том числе 5HT_{2A}-, 5HT_{2B}- и 5HT_{2C}-), 5HT₃-, 5HT₄-, 5HT₅-, 5HT₆- и 5HT₇-рецепторы.

Открытие различных подтипов 5HT₂-рецепторов позволило детализировать данные о влиянии на них тразодона и нефазодона. В первой половине 90-х годов было сообщено, что эти рецепторы являются антагонистами 5HT_{2C}-рецепторов [23, 24]. Специалисты швейцарской фармацевтической компании «Hoffmann-La Roche» [25] показали, что среди различных антидепрессантов наиболее высоким сродством (обычно антагонизмом) к 5HT_{2C}-рецепторам обладают тразодон, различные ТЦА, миансерин и флуоксетин. Во второй половине 90-х годов появились сообщения, что тразодон и нефазодон блокируют 5HT_{2A}-рецепторы [26] (хотя об этой их способности было известно и ранее в виде данных о влиянии на 5HT-рецепторы, так как до 1993—1994 гг. 5HT_{2A}-рецепторы обозначались как 5HT-рецепторы). Специалисты американского исследовательского университета Emory показали, что среди различных антидепрессантов наиболее сильный антагонизм к 5HT_{2A}-рецепторам проявляют нефазодон, тразодон и их метаболиты гидроксифазодон и m-CPP (по этому показателю они уступают только amitриптилину).

Установление способности тразодона и нефазодона блокировать 5HT_{2A}- и 5HT_{2C}-рецепторы привело к появлению мнения, что такое нейрхимическое действие определяет выгодные отличия клинических эффектов производных фенилпиперазина от клинических эффектов СИОЗС. Популярность завоевала точка зрения, согласно которой эти отличия касаются профиля и тяжести побочных эффектов терапии, а именно редкости развития и слабой выраженности при применении блокаторов 5HT₂-рецепторов желудочно-кишечных расстройств, нарушений сексуальной функции, тревоги и бессонницы. Также указывалось, что блокада 5HT₂-рецепторов может вносить вклад в развитие антидепрессивного эффекта, поскольку в конце 90-х годов были получены данные о

том, что использование тразодона приводит к повышению уровня внеклеточного серотонина не только за счет прямого ингибирования его обратного захвата, но и опосредованно — за счет блокады 5HT_{2A}- и 5HT_{2C}-рецепторов [27].

Изучение влияния блокаторов 5HT₂-рецепторов на 5HT_{1A}-рецепторы, создание любазодона и других экспериментальных средств (90-е годы XX века)

В первой половине 90-х годов появились данные о том, что тразодон, нефазодон, этоперидон и их метаболит m-CPP обладают сродством к 5HT_{1A}-рецепторам. Было показано, что среди различных антидепрессантов производные фенилпиперазина проявляют наибольшую активность по отношению к 5HT_{1A}-рецепторам [18]. Однако характер их аффинитета к 5HT_{1A}-рецепторам в этот период определен не был. Приводились данные, что нефазодон и m-CPP являются их агонистами или, напротив, что тразодон, нефазодон, этоперидон и m-CPP являются их антагонистами или частичными агонистами.

Во второй половине 90-х годов результаты ряда радиолигандных исследований [28] вновь показали, что тразодон, нефазодон и m-CPP обладают гораздо более высокой активностью в отношении 5HT_{1A}-рецепторов, чем многие другие антидепрессанты. Авторы этих исследований [28] установили, что m-CPP является агонистом 5HT_{1A}-рецепторов, но не смогли определить характер аффинитета к ним тразодона и нефазодона. Несмотря на это, они указали, что способность тразодона и нефазодона непосредственно воздействовать на соматодендритические 5HT_{1A}-рецепторы может играть важную роль в развитии антидепрессивного эффекта. Такая точка зрения была обоснована результатами исследований, свидетельствующими, что одновременное применение СИОЗС и частичных агонистов 5HT_{1A}-рецепторов или антагонистов 5HT_{1A}-рецепторов сокращает время наступления антидепрессивного действия [29] (по сравнению с использованием только СИОЗС) за счет более быстрого и гораздо большего повышения уровня внеклеточного серотонина [30, 31].

Внимание в 80—90-е годы было сосредоточено также на изучении нейрхимической активности m-CPP. Предполагалось, что она может играть роль в реализации клинических эффектов его «родительских» молекул — тразодона, этоперидона, нефазодона и мепипразола.

Уже в начале 80-х годов было известно, что m-CPP является антагонистом 5HT₂-рецепторов, а сила его аффинитета к ним сопоставима с силой аффинитета тразодона и миансерина [11]. Во второй половине 80-х годов были получены данные о том, что m-CPP блокирует 5HT₂-рецепторы (в дальнейшем они стали обозначаться как 5HT_{2A}-рецепторы) и стимулирует 5-HT_{1C}-рецепторы (в дальнейшем они стали обозначаться как 5HT_{2C}-рецепторы) [32]. В 1990 г. американские специалисты [33], обобщив результаты более ранних исследований, высказали мнение, что m-CPP является агонистом 5HT_{1C}- (т.е. 5HT_{2C}-) и 5-HT_{1B}-рецепторов и слабым антагонистом 5HT₂-рецепторов (т.е. 5HT_{2A}-рецепторов). В 1994 г. исследователи, создавшие современную номенклатуру 5HT-рецепторов, указывали, что m-CPP обладает агонистической активностью в отношении 5HT_{2C}-рецепторов. В дальнейшем данные о том, что m-CPP стимулирует 5HT_{2C}-рецепторы и блокирует 5-HT_{2A}-рецепторы, неоднократно подтверждались.

Особое положение в истории изучения нейрхимической активности m-CPP занимала оценка силы и характера его аффинитета к 5HT_{1A}-рецепторам. Результаты исследований, проведенных в начале 90-х годов, показали, что сила сродства m-CPP к 5HT_{1A}-рецепторам превышает силу сродства к ним trazодона и этоперидона. Предполагалось что m-CPP (так же, как trazодон и этоперидон) является их антагонистом или частичным агонистом [34]. Чуть позже появились данные о том, что m-CPP, подобно анксиолитику бупропиону, стимулирует 5HT_{1A}-рецепторы, а сила этой активности у обоих соединений оценивалась как примерно сопоставимая [35].

Представление о том, что антидепрессивный эффект производных фенилпиперазина развивается благодаря их прямому влиянию на различные подтипы 5HT-рецепторов, привело к тому, что в середине 90-х годов стали предприниматься попытки синтеза новых соединений этой химической группы. Исследователи из Института фармакологии Академии наук Польши синтезировали целый ряд « trazодоноподобных » соединений, оценили силу их активности в отношении 5HT_{1A}- и 5HT_{2A}-рецепторов и выделили среди них наиболее вероятных кандидатов в антидепрессанты. В этот же период специалисты японской фармацевтической компании «Yamanouchi» представили сообщение о антидепрессанте любазодоне. Его нейрхимическая активность заключалась в сильной способности ингибировать обратный захват серотонина и блокировать 5HT_{2A}-рецепторы и более слабой способности блокировать 5HT_{2C}-рецепторы. Однако в начале XXI века клинические испытания этого антидепрессанта были прекращены. В конце 90-х годов специалисты фармацевтических компаний «SmithKline Beecham» и «Roche Bioscience» создали ряд экспериментальных средств, которые блокировали 5HT_{2C}-рецепторы. В 1997 г. обе компании независимо друг от друга заявили о первенстве в синтезе селективных блокаторов 5HT_{2C}-рецепторов.

Формирование предпосылок для создания новых селективных серотонинергических антидепрессантов с рецепторной активностью и появление вилазодона (90-е годы XX века — 2011 г.)

Несмотря на активное изучение роли 5HT-рецепторов в реализации антидепрессивного действия, с 1994 до 2011 г. в клиническую практику не было введено ни одного нового серотонинергического антидепрессанта с рецепторной активностью. Такой перерыв отчасти был связан с бурным развитием в течение нескольких десятилетий психофармакологии СИОЗС и стагнацией развития психофармакологии других групп антидепрессантов. Однако данные о возможности реализации антидепрессивного действия за счет прямого влияния на различные подтипы 5HT-рецепторов привели к тому, что в конце XX — начале XXI века различные фармацевтические компании активизировали поиск новых соединений [36].

Следует заметить, что к этому времени некоторые специалисты стали придерживать точки зрения о переоценке эффективности СИОЗС по сравнению с ТЦА [37—39], хотя признавали их гораздо лучшую переносимость и безопасность. Достойной альтернативой ТЦА благодаря высокой эффективности терапии они считали представителей группы атипичных антидепрессантов, особенно выделяя среди них блокаторы 5HT₂-рецепторов,

бупропион и венлафаксин [37]. Одновременно блокаторы 5HT₂-рецепторов рассматривались в качестве альтернативы ТЦА из-за хорошей переносимости и высокой безопасности лечения [37], поскольку нейрхимические мишени их воздействия не ответственны за развитие тяжелых побочных эффектов и осложнений, которые возникают при приеме ТЦА.

Поиск новых серотонинергических антидепрессантов с прямой рецепторной активностью происходил примерно одновременно с распространением в фармакологии концепции множественности лигандов («Designed multiple ligands»), которая отчасти стимулировала исследователей к целенаправленному созданию серотонинергических антидепрессантов с более широким, чем у СИОЗС, спектром нейрхимической активности.

Во второй половине 90-х годов XX века специалисты немецкой фармацевтической компании «Merck KGaA» целенаправленно синтезировали соединение, которое впоследствии получило название вилазодон. Строение основной части его молекулы оказалось схожим со структурой молекул антидепрессантов trazодона и нефазодона и анксиолитиков бупропиона и мепипразола, производимого этой же фармацевтической компанией. Интересно, что после завершения первой фазы клинических испытаний компания «Merck KGaA» передала право на дальнейшее изучение клинических эффектов вилазодона британской фармацевтической компании «GlaxoSmithKline», которая провела вторую фазу испытаний. Однако поскольку преимущество эффективности применения вилазодона перед эффективностью использования плацебо, по мнению специалистов «GlaxoSmithKline», оказалось неубедительным, право на изучение эффектов вилазодона было возвращено компании «Merck KGaA». Ее специалисты завершили клинические испытания, и в 2011 г. вилазодон был разрешен для лечения большого депрессивного расстройства в США.

Вилазодон создавался как средство, одновременно обладающее частичным агонизмом в отношении 5HT_{1A}-рецепторов и способностью ингибировать обратный захват серотонина. Замысел исследователей заключался в том, что частичный агонизм к соматодендритическим 5HT_{1A}-рецепторам будет препятствовать воздействию на них повышенного уровня внеклеточного серотонина. Предполагалось, что в результате такого взаимодействия нарушится механизм отрицательной обратной связи, при котором стимуляция серотонином соматодендритических 5HT_{1A}-рецепторов приведет к ослаблению его выброса в синаптическую щель. Ожидалось, что благодаря такому механизму терапия вилазодоном будет приводить к более быстрому наступлению более выраженного антидепрессивного эффекта, чем лечение СИОЗС [40]. Для обозначения особенностей нейрхимической активности вилазодона англоязычные исследователи стали использовать акроним SPARI (Serotonin Partial Agonist Reuptake Inhibitor). В настоящее время вилазодон является единственным представителем этой группы серотонинергических антидепрессантов.

Продолжение расширения группы селективных серотонинергических антидепрессантов с рецепторной активностью и создание вортиоксетина (2000—2013)

В 2000 г. специалисты американской фармацевтической компании «Eli Lilly» представили данные о соедине-

нии LY 367265, которое одновременно ингибировало обратный захват серотонина и блокировало 5HT_{2A}-рецепторы, причем эти эффекты проявлялись в большей степени, чем у нефазодона. Предполагалось, что LY 367265 будет обладать такой же силой антидепрессивной активности, как СИОЗС, но его применение не вызовет бессонницу и нарушение сексуальной функции. Хотя соединение LY 367265 так и не приобрело облика психофармакологического препарата, в дальнейшем исследователи компании «Eli Lilly» продолжили активные попытки создания антидепрессантов, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и влияющих на различные 5HT-рецепторы (5HT_{1B}-, 5HT_{1D}-, 5HT_{2A}-, 5HT_{2B}-).

В самом начале XXI века исследователи датской фармацевтической компании «Lundbeck» искали новые соединения, обладающие способностью одновременно блокировать обратный захват серотонина и воздействовать на 5HT_{2C}-рецепторы. Создание таких антидепрессантов оценивалось как перспективное направление в развитии психофармакологии [41]. Это мнение основывалось на уже известном факте, что многие антидепрессанты (некоторые ТЦА, мiansерин, тразодон, нефазодон, флуоксетин и др.) являются сильными антагонистами 5HT_{2C}-рецепторов [25]. Оно подкреплялось экспериментальными данными о возможной связи между влиянием на 5HT_{2C}-рецепторы и развитием антидепрессивного действия [41]. Поскольку признавалось, что роль этих рецепторов в развитии антидепрессивного эффекта все-таки изучена мало [41], в 2004 г. специалисты компании «Lundbeck» провели новое исследование, результаты которого продемонстрировали связь между влиянием на 5HT_{2C}-рецепторы и развитием антидепрессивного действия [41]. Однако несмотря на активное изучение возможности создания новых молекул, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и 5HT_{2C}-рецепторы, исследования компании «Lundbeck» не увенчались успехом.

Большого успеха специалисты «Lundbeck» достигли при целенаправленном поиске соединений, одновременно ингибирующих обратный захват серотонина, стимулирующих 5HT_{1A}-рецепторы и блокирующих 5HT₃-рецепторы. В результате скрининга различных молекул семейства арилпиперазинов было найдено соединение, обладающее наиболее оптимальным соотношением перечисленных свойств. Позже оно получило название вортиоксетин и было одобрено для применения в качестве антидепрессанта в 2013 г. Стоит отметить, что в XXI веке появились сообщения [42] о влиянии на 5HT₃-рецепторы нефазодона, однако эти данные нуждаются в подтверждении.

При создании вортиоксетина ожидалось, что его агонизм к 5HT_{1A}-рецепторам усилит серотонинергическую активность за счет десенситизации их соматодендритического пула и прямой стимуляции их постсинаптического пула [43], что приведет к быстрому развитию выраженного антидепрессивного эффекта. Предполагалось, что блокада постсинаптических 5HT₃-рецепторов ослабит торсионную активность ГАМКергических нейронов, что усилит высвобождение серотонина, норадреналина, дофамина и ацетилхолина [43] (такое взаимодействие между этими нейрхимическими системами к этому времени уже было описано), т.е. внесет вклад в развитие антидепрессивного и прокогнитивного действия. Рассчитывалось,

что агонизм вортиоксетина к 5HT_{1A}-рецепторам (как у буспирона) позволит достичь развития анксиолитического действия, а антагонизм к 5HT₃-рецепторам (как у ондансетрона) ослабит желудочно-кишечные побочные эффекты, вызванные блокадой обратного захвата серотонина.

При проведении нейрхимических исследований было установлено, что, кроме влияния на 5HT_{1A}- и 5HT₃-рецепторы, вортиоксетин также является частичным агонистом 5HT_{1B}-рецепторов и антагонистом 5HT₇-рецепторов [43]. Предполагалось, что влияние на эти рецепторы внесет вклад в развитие антидепрессивного эффекта [43], поскольку уже были получены данные о том, что стимуляция пресинаптических 5HT_{1B}-рецепторов уменьшает обратный захват серотонина, а блокада постсинаптических 5HT₇-рецепторов приводит к усилению выброса серотонина за счет подавления активности ГАМКергической системы [44].

Результаты исследования, проведенного сотрудниками компании «Lundbeck» [43], показали, что концентрация внеклеточного серотонина при применении вортиоксетина увеличивается в гораздо большей степени, чем это происходит при использовании даже тех доз СИОЗС и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, которые в максимальной степени блокируют белок-переносчик серотонина. Эта находка, по мнению исследователей, подтвердила роль — 5HT_{1A}-, 5HT_{1B}-, 5HT₃- и 5HT₇-рецепторов в развитии антидепрессивного эффекта вортиоксетина и позволила охарактеризовать его понятием «мультимодальный серотонинергический антидепрессант».

Современные представления о профиле рецепторной активности тразодона и новый взгляд на положение блокаторов 5HT₂-рецепторов в современной номенклатуре антидепрессантов (2000—2017)

В XXI веке, несмотря на создание новых серотонинергических антидепрессантов, интерес к изучению механизма действия тразодона не угас. Отчасти это было связано с появлением его новых лекарственных форм пролонгированного действия. Результаты современных исследований не только подтвердили данные об особенностях нейрхимической активности тразодона, полученные в XX веке, но и позволили изучить ее более детально. Большинство исследований было посвящено оценке взаимодействия тразодона с 5HT_{1A}-рецепторами, что было связано с популярностью в это время гипотезы о роли этого подтипа 5HT-рецепторов в реализации антидепрессивного эффекта.

В начале XXI века было установлено, что систематическое введение тразодона приводит к снижению плотности 5HT_{1A}-рецепторов в головном мозге [45]. В эксперименте было показано, что тразодон является агонистом 5HT_{1A}-рецепторов, а его метаболит m-CPP обладает частичной агонистической активностью [46]. Результаты этого исследования фактически поставили точку в вопросе о характере взаимодействия (агонизм, антагонизм, частичный агонизм) тразодона и m-CPP с 5HT_{1A}-рецепторами, ответ на который не был получен в XX веке. Одновременно было окончательно установлено, что активность тразодона в отношении 5HT_{1A}-рецепторов выше, чем в отношении белка — переносчика серотонина [46]. Таким образом, было подтверждено предположение,

высказанное в XX веке, что развитие антидепрессивного действия тразодона в большей степени связано с влиянием на 5HT-рецепторы, а не с ингибированием обратного захвата серотонина. Также было показано, что «внутренняя активность» тразодона в отношении 5HT_{1A}-рецепторов выше, чем аналогичная активность сходного с ним по химическому строению анксиолитика бупирона, развитие противотревожного эффекта которого объясняется исключительно влиянием на этот подтип рецепторов [46].

В настоящее время развитие антидепрессивного эффекта тразодона также связывается с его прямым влиянием на 5HT_{2A}- и 5HT_{2C}-рецепторы. В 2004 г. итальянские исследователи показали, что блокада тразодонам 5HT_{2A}-рецепторов (в дозах, которые непосредственно не влияют на обратный захват серотонина) снижает активность ГАМКергической системы в коре головного мозга, что, в свою очередь, приводит к повышению концентрации внеклеточного серотонина [47] и развитию антидепрессивного действия. В 2007 г. североамериканские исследователи [48] установили, что блокада постсинаптических 5HT_{2C}-рецепторов (через воздействие на промежуточные ГАМК-нейроны) стимулирует высвобождение дофамина и норадреналина в префронтальной коре, что приводит к развитию антидепрессивного и прокогнитивного эффектов. Результаты еще одного исследования, проведенного в 2012 г. в Канаде [49], показали, что применение тразодона способствует активации дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки и норадреналинергических нейронов в голубом пятне благодаря блокаде 5HT_{2A}- и 5HT_{2C}-рецепторов. Перечисленные результаты стали подтверждением данных, полученных на стыке XX и XXI веков, которые свидетельствовали, что блокада 5HT_{2C}-рецепторов приводит к повышению уровня дофамина в различных областях головного мозга. Ведущие зарубежные психофармакологи, например M. Millan [50] и S. Stahl [51] и признали надежность перечисленных фактов.

В 2010 г. на основании обобщения данных литературы канадские [52] и венгерские [53] специалисты пришли к заключению, что сила аффинитета тразодона к различным звеньям серотонинергической системы убывает в ряду: 5HT_{2A}-рецепторы > 5HT_{1A}-рецепторы > белок — переносчик серотонина > 5HT_{2C}-рецепторы. Обсуждалась роль в развитии антидепрессивного эффекта тразодона способности его метаболита m-CPP влиять на различные подтипы 5HT-рецепторов. Обобщение результатов экспериментальных исследований, представленное в 2009 г., показало, что сила аффинитета m-CPP к 5HT-рецепторам убывает в ряду: 5HT_{2C}- > 5HT₃- > 5HT_{2A}- > 5HT_{1B}- > 5HT_{1A}- > 5HT_{1D}-рецепторы (причем, в отношении большинства этих рецепторов m-CPP проявляет агонистическую активность) [51].

В XXI веке при характеристике особенностей нейрохимического действия тразодона и нефазодона вместо термина «блокаторы 5HT₂-рецепторов» психиатры из англоязычных стран, а вслед за ними специалисты из неанглоязычных регионов все чаще стали использовать понятие «Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors» (SARIs). К этой группе также были отнесены другие производные фенилпиперазина — этоперидон, мепипразол и лорпипразол [54]. В отличие от понятия «блокаторы 5HT₂-рецепторов», содержание термина SARIs подчеркивало, что представители этой группы антидепрессантов одно-

временно блокируют 5HT₂-рецепторы и ингибируют обратный захват серотонина. Во втором десятилетии XXI века понятие «SARIs» прочно вошло в обиход и стало использоваться в ведущих руководствах по психофармакотерапии наряду с аббревиатурами, которыми обозначались другие группы серотонинергических антидепрессантов — SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors — СИ-ОЗС) и SPARIs (Serotonin Partial Agonist and Reuptake Inhibitors — вилазодон). Однако в настоящее время, вероятно, следует признать, что понятие «SARIs», характеризующее нейрохимическую активность тразодона и нефазодона, является не очень удачным. Оно слишком узко для описания более широкого профиля их нейрохимической активности (например, способности стимулировать 5HT_{1A}-рецепторы), т.е. фактически мультимодальности действия.

Обоснование рациональности выделения в современной классификации антидепрессантов новой группы «селективные серотонинергические антидепрессанты мультимодального действия»

Анализ истории создания и изучения нейрохимической активности серотонинергических антидепрессантов позволяет констатировать, что мультимодальность действия некоторых их представителей не является достижением современного этапа развития психофармакологии. Первое такое средство (тразодон) было синтезировано в 60-х годах XX века. В течение последующих 50 лет эта группа постепенно расширялась за счет создания эпоперидона, нефазодона, виллоксазина и целого ряда экспериментальных средств. Последний мультимодальный серотонинергический антидепрессант (вортиоксетин) был введен в практику в 2013 г. (см. таблицу).

Особенностью нейрохимической активности селективных серотонинергических антидепрессантов мультимодального действия является их способность одновременно ингибировать обратный захват серотонина и прямо воздействовать на серотониновые рецепторы. Хотя профиль рецепторной активности каждого из этих средств имеет особенности (см. таблицу), все они являются агонистами серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов. Молекулы всех мультимодальных серотонинергических антидепрессантов схожи по химическому строению.

Несмотря на то что понятие «мультимодальный антидепрессант» в настоящее время обычно используется при описании эффектов вортиоксетина (судя по данным базы PubMed, в 2010—2017 гг. это понятие было вынесено в названия не менее 25 статей, посвященных вортиоксетину), такой термин применялся еще до появления вортиоксетина для характеристики нейрохимической активности тразодона, нефазодона и вилазодона [36, 51, 53, 55—57]. Причем, уже после создания вортиоксетина некоторые специалисты [53] подчеркивали, что среди других серотонинергических антидепрессантов тразодон (в том числе учитывая нейрохимическую активность его активного метаболита m-CPP) обладает наиболее широким профилем серотонинергической активности.

Обобщение представленных данных ставит вопрос о рациональности объединения тразодона, эпоперидона, нефазодона, вилазодона и вортиоксетина в отдельную группу «серотонинергические антидепрессанты мультимодального действия». До сих пор в классификациях антидепрессантов эта группа обозначена не была. Рацио-

Мультимодальные серотонинергические антидепрессанты

Препарат (компания-создатель, страна)	Год разрешения для применения ^ф	Профиль активности к 5HT-рецепторам ^б	Химическое название ^{в, г}
Тразодон «Angelini», Италия	1971	5HT1A-, 5HT1D-, 5HT2A-, 5HT2B-, 5HT2C-	2-(3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]пропил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3(2H)-он
Этоперидон «Angelini», Италия	1976	5HT1A-, 5HT2A-	2-(3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]пропил)-4,5-диэтил-1,2,4-триазол-3-он
Нефазодон «Bristol-Myers», США	1994	5HT1A-, 5HT2A-, 5HT2C-	1-(3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]пропил)-3-этил-4-(2-феноксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он
Вилазодон «Merck KGaA», Германия	2011	5HT1A-	5-(4-[4-(5-циано-1H-индол-2-ил)бутил]пиперазин-1-ил)бензофуран-2-карбоксамид
Вортиоксетин «Lundbeck», Дания	2013	5HT1A-, 5HT1B-, 5HT1D-, 5HT3-, 5HT7-	1-[2-(2,4-диметил-фенилсульфанил)-фенил]пиперазин
m-CPP (метаболит тразодона, этоперидона и нефазодона)	—	5HT1A-, 5HT1B-, 5HT1D-, 5HT2A-, 5HT2B-, 5HT2C-, 5HT3-, 5HT7-	1-(3-хлорфенил)пиперазин

Примечание. а — по данным ЕМА (European Medicines Agency) и FDA (US Food and Drug Administration); б — 5HT-рецепторы, к которым перечисленные антидепрессанты проявляют аффинитет в наномолярных концентрациях; в — в соответствии с номенклатурой IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry); г — полужирным шрифтом в химических названиях выделены обозначения основных частей молекул антидепрессантов. Сравнение показывает, что все перечисленные антидепрессанты очень близки между собой по химическому строению и фактически являются представителями одной химической группы.

нальность ее выделения определяется не только необходимостью усовершенствования номенклатуры антидепрессантов на основании современных достижений понимания механизма их нейрохимической активности, но и практическим соображением в виде создания у широко-

го круга психиатров представления о схожести эффектов перечисленных средств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Agnoli A. History and pharmacology of trazodone (article in French). *Encephale*. 1986;12(Spec No):239-242.
- Trazodone: an Italian drug recently registered in the USSR (article in Italian). *Minerva Medica*. 1979;70(8):624-625.
- Dotevall G, Groll E. Controlled clinical trial of mepiprazole in irritable bowel syndrome. *British Medical Journal*. 1974;4(5935):16-18. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5935.16>
- Stefanini E, Fadda F, Medda L, Gessa GL. Selective inhibition of serotonin uptake by trazodone, a new antidepressant agent. *Life Sciences*. 1976;18(12):1459-1465. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(76\)90364-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(76)90364-7)
- Valeri P, Angelucci L. *Inhibition of monoamine uptake in brain by etoperidone (abstracts)*. 18th National Congress of the Italian Society of Pharmacology. 1st USSR — Italian Joint Meeting. Italy: Modena; 1976.
- Garattini S, De Gaetano G, Samanin R, Bernasconi S, Roncaglioni MC. Effects of trazodone on serotonin in the brain and platelets of the rat. *Biochemical Pharmacology*. 1977;25(1):13-16. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(76\)90165-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(76)90165-9)
- Wielosz M, Dall'olio A, de Gaetano G, Garattini S. Effect of two nontricyclic antidepressants on [14C]5-hydroxytryptamine uptake by rat platelets. *Journal Pharmacy Pharmacology*. 1977;29(9):546-549. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1977.tb11393.x>
- Riblet LA, Gatewood CF, Mayol RF. Comparative effects of trazodone and tricyclic antidepressants on uptake of selected neurotransmitters by isolated rat brain synaptosomes. *Psychopharmacology (Berl)*. 1979;63(2):99-101. <https://doi.org/10.1007/bf00429685>
- Hingtgen JN, Hendrie HC, Aprison MH. Postsynaptic serotonergic blockade following chronic antidepressive treatment with trazodone in an animal model of depression. *Pharmacology Biochemistry Behaviour*. 1984;20(3):425-428. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(84\)90281-8](https://doi.org/10.1016/0091-3057(84)90281-8)
- Riblet LA, Taylor DP. Pharmacology and neurochemistry of trazodone. *Journal Clinical Psychopharmacology*. 1981;1(6):17-22. <https://doi.org/10.1097/00004714-198111001-00004>
- Cohen ML, Fuller RW, Kurz KD. Evidence that blood pressure reduction by serotonin antagonists is related to alpha receptor blockade in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1983;5(5):676-681. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.5.5.676>
- Scott JA, Crews FT. Down-regulation of serotonin₂, but not of beta-adrenergic receptors during chronic treatment with amitriptyline is independent of stimulation of serotonin₂ and beta-adrenergic receptors. *Neuropharmacology*. 1986;25(12):1301-1306. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(86\)90100-0](https://doi.org/10.1016/0028-3908(86)90100-0)
- Fuller RW, Snoddy HD, Cohen ML. Interactions of trazodone with serotonin neurons and receptors. *Neuropharmacology*. 1984;23(5):539-544. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(84\)90027-3](https://doi.org/10.1016/0028-3908(84)90027-3)
- Maj J, Palider W, Rawłów A. Trazodone, a central serotonin antagonist and agonist. *Journal Neural Transmission*. 1979;44(3):237-248. <https://doi.org/10.1007/bf01253065>
- Eison AS, Eison MS, Torrente JR, Wright RN, Yocca FD. Nefazodone: preclinical pharmacology of a new antidepressant. *Psychopharmacology Bulletin*. 1990;26(3):311-315.
- Ikegami A, Maeda A, Hara H, Yamashita A, Sukamoto T, Ito K. Effect of trazodone (KB-831) and its metabolites on brain monoamines in rat (article in Japanese). *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1989;93(3):145-154. <https://doi.org/10.1254/fpj.93.145>
- Rotzinger S, Bourin M, Akimoto Y, Coutts RT, Baker GB. Metabolism of some «second»- and «fourth»-generation antidepressants: iprindole, viloxazine, bupropion, mianserin, maprotiline, trazodone, nefazodone, and venlafaxine. *Cell Molecular Neurobiology*. 1999;19(4):427-442.

18. Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;114(4):559-565. <https://doi.org/10.1007/bf02244985>
19. Ashkenazi R, Finberg JP, Youdim MB. Effects of LM 5008, a selective inhibitor of 5-hydroxytryptamine uptake, on blood pressure and responses to sympathomimetic amines. *British Journal Pharmacology*. 1983;79(4):915-922. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1983.tb10536.x>
20. Feighner JP, Pambakian R, Fowler RC, Boyer WF, D'Amico MF. A comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in patients with moderate to severe depression. *Psychopharmacology Bulletin*. 1989;25(2):219-221.
21. Kaul S, Shukla UA, Barbhuiya RH. Nonlinear pharmacokinetics of nefazodone after escalating single and multiple oral doses. *Journal Clinical Pharmacology*. 1995;35(8):830-839. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1995.tb04127.x>
22. Ellingrod VL, Perry PJ. Nefazodone: a new antidepressant. *American Journal Health-System Pharmacy*. 1995;52(24):2799-2812.
23. Marek GJ, McDougle CJ, Price LH, Seiden LS. A comparison of trazodone and fluoxetine: implications for a serotonergic mechanism of antidepressant action. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;109(1-2):2-11. <https://doi.org/10.1007/bf02245475>
24. Walsh AE, Cowen PJ. Attenuation of the prolactin-stimulating and hyperthermic effects of nefazodone after subacute treatment. *Journal Clinical Pharmacology*. 1994;14(4):268-273. <https://doi.org/10.1097/00004714-199408000-00007>
25. Jenck F, Moreau JL, Mutel V, Martin JR. Brain 5-HT_{1C} receptors and antidepressants. *Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry*. 1994;18(3):563-574. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(94\)90013-2](https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)90013-2)
26. Hemrick-Luecke SK, Snoddy HD, Fuller RW. Evaluation of nefazodone as a serotonin uptake inhibitor and a serotonin antagonist in vivo. *Life Sciences*. 1994;55(7):479-483. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(94\)00739-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(94)00739-x)
27. Pazzagli M, Giovannini MG, Pepeu G. Trazodone increases extracellular serotonin levels in the frontal cortex of rats. *European Journal Pharmacology*. 1999;383(3):249-257. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(99\)00644-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00644-5)
28. Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutics*. 1997;283(3):1305-1322.
29. Artigas F, Perez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Archives General Psychiatry*. 1994;51(3):248-251.
30. Sharp T, Umbers V, Gartside SE. Effect of a selective 5-HT reuptake inhibitor in combination with 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor antagonists on extracellular 5-HT in rat frontal cortex in vivo. *British Journal Pharmacology*. 1997;121(5):941-946. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701235>
31. Dawson LA, Nguyen HQ. Effects of 5-HT_{1A} receptor antagonists on fluoxetine-induced changes in extracellular serotonin concentrations in rat frontal cortex. *European Journal Pharmacology*. 1998;345(1):41-46. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(97\)01580-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)01580-x)
32. Conn PJ, Sanders-Bush E. Relative efficacies of piperazines at the phosphoinositide hydrolysis-linked serotonergic (5-HT₂ and 5-HT_{1c}) receptors. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutics*. 1987;242(2):552-557.
33. Li AA, Marek GJ, Hand TH, Seiden LS. Antidepressant-like effects of trazodone on a behavioral screen are mediated by trazodone, not the metabolite m-chlorophenylpiperazine. *European Journal Pharmacology*. 1990;177(3):137-144. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(90\)90263-6](https://doi.org/10.1016/0014-2999(90)90263-6)
34. Raffa RB, Shank RP, Vaught JL. Etoperidone, trazodone and MCPPE: in vitro and in vivo identification of serotonin 5-HT_{1A} (antagonistic) activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;108(3):320-326. <https://doi.org/10.1007/bf02245118>
35. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacological Reviews*. 1994;46(2):157-203.
36. Chang T, Fava M. The future of psychopharmacology of depression. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(8):971-975. <https://doi.org/10.4088/jcp.10m06223blu>
37. Horst WD, Preskorn SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *Journal Affective Disorders*. 1998;51(3):237-254. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(98\)00222-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(98)00222-5)
38. Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Current Medical Research Opinion*. 2006;22(9):1825-1837. <https://doi.org/10.1185/030079906x132415>
39. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M. STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *American Journal Psychiatry*. 2006;163(1):28-240. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
40. Dawson LA. The discovery and development of vilazodone for the treatment of depression: a novel antidepressant or simply another SSRI? *Expert Opinion Drug Discovery*. 2013;8(12):1529-1539. <https://doi.org/10.1517/17460441.2013.855195>
41. Cremers TI, Giorgetti M, Bosker FJ, Hogg S, Arnt J, Mørk A, Honig G, Bøgesø KP, Westerink BH, den Boer H, Wikstrom HV, Tecott LH. Inactivation of 5-HT_{2C} receptors potentiates consequences of serotonin reuptake blockade. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(10):1782-1789. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300474>
42. Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, DeVeaugh-Geiss AM, Gaynes BN, Krebs EE, Lux LJ, Morgan LC, Shumate JA, Monroe LG, Lohr KN. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Comparative Effectiveness Review No. 7. (Prepared by RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2007.
43. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen KG, Zhong H, Nielsen SM, Hogg S, Mørk A, Stensbøl TB. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *Journal Medical Chemistry*. 2011;54(9):3206-3221. <https://doi.org/10.1021/jm101459g>
44. Stahl SM, Lee-Zimmerman C, Cartwright S, Morrissette DA. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Current Drug Targets*. 2013;14(5):578-585. <https://doi.org/10.2174/138945011314050007>
45. Subhash MN, Srinivas BN, Vinod KY. Alterations in 5-HT_{1A} receptors and adenylyl cyclase response by trazodone in regions of rat brain. *Life Sciences*. 2002;71(13):1559-1567. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01926-4](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01926-4)
46. Odagaki Y, Toyoshima R, Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT_{1A} receptors assessed by [³⁵S]GTPγS binding. *Journal Psychopharmacology*. 2005;19(3):235-241. <https://doi.org/10.1177/0269881105051526>
47. Luparini MR, Garrone B, Pazzagli M, Pinza M, Pepeu G. A cortical GABA-5HT interaction in the mechanism of action of the antidepressant trazodone. *Progress Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2004;28(7):1117-1127. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.05.046>
48. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacology Therapeutics*. 2007;113(2):296-320. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.08.004>
49. Ghanbari R, El Mansari M, Blier P. Electrophysiological impact of trazodone on the dopamine and norepinephrine systems in the rat brain. *European Neuropsychopharmacology*. 2012;22(7):518-526. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.11.005>
50. Millan MJ. Serotonin 5-HT_{2C} receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie*. 2005;60(5):441-460. <https://doi.org/10.2515/therapie.2005065>
51. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectrums*. 2009;14(10):536-546. <https://doi.org/10.1017/s1092852900024020>
52. Ghanbari R, El Mansari M, Blier P. Sustained administration of trazodone enhances serotonergic neurotransmission: in vivo electrophysiological study in the rat brain. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutics*. 2010;335(1):197-206. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.169417>
53. Freeska E. Trazodone — its multifunctional mechanism of action and clinical use (article in Hungarian). *Neuropsychopharmacologia Hungarica*. 2010;12(4):477-482.
54. Fagioli A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(12):1033-1049. <https://doi.org/10.1007/s40263-012-0010-5>
55. DeVane CL, Grothe DR, Smith SL. Pharmacology of antidepressants: focus on nefazodone. *Journal Clinical Psychiatry*. 2002;63(suppl 1):10-17.
56. Nutt DJ. Beyond psychoanalectics — can we improve antidepressant drug nomenclature? *Journal Psychopharmacology*. 2009;23(4):343-345. <https://doi.org/10.1177/0269881109105498>
57. Osváth P. Current treatment of depression and agitation in the elderly — clinical use of trazodone (article in Hungarian). *Neuropsychopharmacologia Hungarica*. 2013;15(3):147-155.