

АГОНІСТИ ТА АНТАГОНІСТИ СЕРОТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ: РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (огляд літератури)

І. І. Заморський, О. Г. Резніков*

Буковинська державна медична академія МОЗ України, 58000 Чернівці

* Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка
АМН України, 04114 Київ

Проаналізовано дані щодо фізіологічних ефектів серотоніну у центральній нервовій системі та периферичних тканинах, локалізації різних типів рецепторів серотоніну в організмі, фармакодинамічних властивостей їхніх агоністів та антагоністів, клінічного застосування цих препаратів у різних галузях медицини. Особливу увагу приділено селективним засобам із серотонінергічною або блокуючою дією на рецептори серотоніну та перспективам їх використання у фармакотерапії психічних і соматичних захворювань.

Ключові слова: серотонін, рецептори, агоністи, антагоністи

Серотонін — біогенний амін, похідний індолу (5-гідрокситриптамін, 5-HT) — був вперше виявлений у тканинах мозку у кінці 1940-х років, після чого було доведено, що він виконує нейромедіаторні функції, що стало значним фундаментальним досягненням у 1950-х роках та відіграло велику роль у прогресі нейрофармакології [4]. Це еволюційно давній нейромедіатор, який виявлений у тварин навіть з примітивною нервовою системою. У центральній нервовій системі серотонінергічні нейрони синтезують та вивільняють цей нейромедіатор, який бере участь у регуляції більшості нервових і гуморальних реакцій

Буковинська державна медична академія МОЗ України, 58000 Чернівці.

* Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, 04114 Київ.

© І. І. Заморський — д.м.н., О. Г. Резніков — чл.-кор. НАН і АМН України, 2004.

організму. При цьому встановлено, що серотонін як нейромедіатор регулює емоційні стани, реакції болю, голоду, сну, пам'яті, хроноперіодичні реакції [2], безпосередньо сприяє розвитку депресії, тривожності, неврозів, мігрені, шизофренії, хвороби Альцгеймера та інших деменцій. У цілому, за образним висловом *Z.Janka* [24], порушення функціонування серотонінергічної системи мозку людини лежить в основі виникнення "семи смертельних гріхів — ліні, жаги (розпусти), гордині, гніву (люті), заздросі, жадібності, зажерливості". Водночас конкретна роль серотоніну у цих фізіологічних і патологічних реакціях та станах залишається остаточно нез'ясованою [16].

Понад 90 % серотоніну виявляється в ентерохромафінних клітинах травного тракту, де він здійснює виражений вплив на моторику і мінімальний — на секрецію. У крові серотонін нагромаджується за допомогою активного транспорту у тромбоцитах та бере участь в процесах агрегації тромбоцитів та першої фази (тромбоцитарно-судинної) гемостазу. На периферії реєструють такі ефекти серотоніну: скорочення гладких м'язів внутрішніх органів, зокрема мало виражений бронхоспазм; слабкий позитивний хроно- та інотропний вплив на серце; вазоконстрикція (за винятком судин скелетних м'язів і коронарних судин, які за дії серотоніну розширюються; водночас при пошкодженій цілісності ендотелію виникає коронарний вазоспазм), подразнення больових рецепторів; активація агрегації тромбоцитів, підсилення тонуусу і перистальтики травного тракту, стимуляція болю та розвиток нудоти і блювання. Такі впливи серотоніну дозволяють йому відігравати роль медіатора у процесах запалення та алергії. До вазоконстрикторної дії серотоніну найбільш чутливі судини легень і нирок, особливо вени. Вплив серотоніну на артеріальний тиск є неоднозначним. За умов його експериментального введення спостерігається трифазна реакція: спочатку внаслідок рефлексорної брадикардії артеріальний тиск знижується; потім внаслідок вазоконстрикції підвищується, після чого виникає падіння артеріального тиску. Серотонін також бере участь у розвитку карциноїда з ентерохромафінних клітин кишечника, при цьому виникає виражений бронхоспазм [1, 7]. Різноманітність фізіологічних функцій, що виконує серотонін в організмі людини, дає простір до різноманітних фармакологічних впливів на більшість систем і органів завдяки модуляції серотонінергічної системи.

Напрями фармакологічного впливу на серотонінергічну систему

Основні ланки обміну серотоніну, на які можуть впливати фармакологічні агенти, є такі. По-перше, подібно до інших моноамінів, серотонін утворюється з амінокислоти (триптофану) у закінченнях серотонінергічних нервових волокон, після чого зв'язується зі специфічним серотонінеднальним білком. При надходженні збудження та відповідному збільшенні внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію серотонін викидається з нервових закінчень у синаптичну щілину. По-друге, основний шлях інактивації серотоніну як нейромедіатора після впливу на серотонінові рецептори та здійснення фізіологічних ефектів — його зворотне захоплення нейронами. Наприкінці 1991 р. був виділений специфічний білок-транспортер для серотоніну,

що забезпечує зворотний транспорт медіатора у пресинаптичні закінчення [9]. По-третє, серотонін руйнується ферментом MAO-A, який діє також на інші алкіламіни (наприклад, на норадреналін, тирамін, триптофан, 5-метокситриптамін).

За механізмами впливу на серотонінергічну систему розрізняють такі групи лікарських засобів [16]: а) агоністи і антагоністи серотонінових рецепторів; б) блокатори синтезу серотоніну (п-хлорфенілаланін); в) стимулятори вивільнення серотоніну з нейронів (аналоги моноамінів — фенфлурамін, п-хлороамфетамін); г) блокатори зворотного захоплення серотоніну, що призводить до нагромадження серотоніну у синаптичній щілині та серотоніноміметичних ефектів (наприклад, флуоксетин або прозак, пароксетин або паксил, сертралін або золофт, циталопрам або целекса, есциталопрам або лексапро, невибірковий блокатор дулоксетин, венлафаксин та інші антидепресанти); д) блокатори руйнування серотоніну в тканинах — інгібітори MAO-A (вони діють неселективно, наприклад моклобемід та ін.); е) засоби, що руйнують серотонінергічні нейрони та їх закінчення (дигідровані похідні триптаміну — 5,6- або 5,7-дигідрокситриптамін).

Отже, всі лікарські засоби, що специфічно взаємодіють з серотонінергічною медіаторною системою організму, можна поділити на дві основні групи: 1) засоби, що взаємодіють із серотоніновими рецепторами (агоністи і антагоністи 5-HT-рецепторів); 2) засоби, що впливають на обмін серотоніну в тканинах (на його вивільнення, зворотне захоплення та руйнування).

При цьому умовно за напрямом дії серед клінічно найважливіших серотонінергічних засобів можна відокремити дві групи: а) серотоніноміметики — агоністи серотонінових рецепторів та інгібітори зворотного захоплення серотоніну; б) серотонінолітики (або антисеротонінергічні засоби) — блокатори серотонінових рецепторів.

Вибіркові інгібітори зворотного нейронального захоплення серотоніну як антидепресанти знайшли досить широке висвітлення у вітчизняній і зарубіжній літературі [1, 3, 5, 37]. У той же час, дані про агоністи і антагоністи серотонінових рецепторів поки що не знайшли достатнього літературного узагальнення, незважаючи на помітний прогрес у створенні таких лікарських засобів.

Рецептори серотоніну

Класифікація серотонінових рецепторів. У 1986 р. P. B. Bradley та співавт. [12] був запропонований розподіл серотонінових рецепторів на 3 групи — 5-HT₁, 5-HT₂ і 5-HT₃ (у вітчизняній літературі спочатку були прийняті інші аббревіатури — S₁, S₂, S₃ або C₁, C₂, C₃ [4]). У 1994 р. Комітетом з номенклатури серотонінових рецепторів [10,16,30]) була запропонована модифікація цієї класифікації, яка діє і по сьогоднішній час. Згідно зі структурно-молекулярними характеристиками, кодуванням утворення окремими генами та можливістю клонування білків рецепторів цими генами, функціональною активністю, зв'язуванням з лігандами і зчепленістю з вторинними посередниками, які

опосередковують у клітині дію серотоніну, виділяють сім класів серотонінових рецепторів з окремими підкласами [16]:

5-HT₁: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} (раніше 5-HT_{1DB}) 5-HT_{1D} (раніше 5-HT_{1Dα}), 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F};

5-HT₂: 5-HT_{2A} (= 5-HT₂), 5-HT_{2B} (= 5-HT_{2F}), 5-HT_{2C} (= 5-HT_{1C});

5-HT₃: 5-HT_{3A}, 5-HT_{3B};

5-HT₄:

5-HT₅: 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B};

5-HT₆:

5-HT₇: 5-HT_{7A}, 5-HT_{7B}, 5-HT_{7C}(?), 5-HT_{7D}.

Підтипи 5-HT₁-рецепторів сполучаються з G-білком і переважно (за імовірним винятком 5-HT_{1A}-рецепторів) інгібують активність аденілатциклази, що зменшує внутрішньоклітинний вміст цАМФ. Підтипи 5-HT₂-рецепторів також зв'язані з G-білком, але, на відміну від 5-HT₁-рецепторів, сполучаються з фосфоліпазою C та призводять до руйнування фосфатидил-інозитолтрифосфату та підвищення внутрішньоклітинної концентрації інозитолтрифосфату (IP₃) та діацилгліцеролу. Рецептори 5-HT₃ зв'язані з іонними каналами і при їх активації викликають швидке відкривання Na⁺/K⁺-каналів та наступний приток іонів Ca [16]. Рецептори 5-HT₄, а також 5-HT₆ і 5-HT₇ (зокрема, 5-HT_{7A}, 5-HT_{7B} і 5-HT_{7D}) сполучаються з G-білком і переважно приводять до активації аденілатциклази та зростання внутрішньоклітинного вмісту цАМФ [13, 16, 26, 39]. При цьому, імовірно, дія 5-HT_{7A}-рецепторів на активність аденілатциклази не опосередкована G-білком [13]. Рецептори 5-HT₅ (зокрема, 5-HT_{5A}), так само, як й переважна більшість рецепторів 5-HT₁, інгібують утворення цАМФ [14].

Локалізація та функціональна активність серотонінових рецепторів. Рецептори 5-HT_{1A} сконцентровані в структурах лімбічної системи: гіпокамальному комплексі (поле CA1 гіпокампа, зубчаста звивина), латеральній частині перегородки мозку, мигдалеподібному комплексі, а також на нейронах шва — основного джерела серотонінергічних нейронів головного мозку. Ці рецептори виявлені також на глутаматергічних нейронах кори і гіпокампа [31], холінгергічних нейронах кори, стимулюючи виділення з них ацетилхоліну [16]. Цей субтип рецепторів бере участь у регуляції моторики (“серотоніновий синдром” — м’язова ригідність, міоклонус), психічної діяльності і попереджає виникнення психічних розладів (активація цих рецепторів усуває депресію, стурбованість, невротичні стани, а відповідні 5-HT_{1A}-агоністи проявляють анксиолітичну і антидепресивну дію); він впливає також на сексуальну поведінку (при цьому у чоловіків активація 5-HT_{1A}-рецепторів підвищує сексуальну активність, а у жінок — пригнічує), виникнення емоцій, активацію пізнавальних функцій (навчання, пам’ять), терморегуляцію (викликає гіпотермію), внутрішньоочний тиск (зменшує його) [16, 32, 34, 36].

Рецептори 5-HT_{1B} виявлені у стріопалідарно-нігральній системі (базальні ганглії, біда куля, чорна субстанція). Аналогічну з попереднім субтипом рецепторів локалізацію мають рецептори 5-HT_{1D} і 5-HT_{1E} . При цьому 5-HT_{1E} -рецептори розташовані у значній кількості у гіпокампальній ділянці (гіпокамп, ольфакторні цибулини), а в меншій — у корі, таламусі, мості, гіпоталамусі, середньому мозку, стріатумі і мозочку [8]. Крім того, рецептори 5-HT_{1B} і 5-HT_{1D} -субтипів розташовані на холінергічних нейронах гіпокампа (пригнічують виділення ацетилхоліну) [16], а також на клітинах гладких м'язів мозкових та інших (можливо, коронарних) судин. 5-HT_{1F} -рецептори розташовані на глутаматергічних нейронах головного мозку (пригнічують викид збуджувального нейромедіатора глутамату), в корі і гіпокампі, а також на клітинах тригемінальної зони (трійчастий ганглії). Функція серотонінових рецепторів типів $1B$, $1D$ і $1E$ залишається недостатньо вивченою у зв'язку з відсутністю відповідних високоселективних агоністів і антагоністів. Водночас припускають наявність у цих рецепторів поведінкової регуляторної дії. Для субтипу 5-HT_{1B} виявлена антистресорна, терморегуляторна (гіпотермічна) функції та регуляторна дія на споживання їжі (агоністи 5-HT_{1B} -рецепторів викликають анорексію). Водночас збудження 5-HT_{1B} -рецепторів призводить до коронарспазму. Активація вазальних 5-HT_{1D} -рецепторів викликає вазоконстрикцію, регулює мозковий кровоток та усуває гострий напад мігрені. Аналогічну антимигренозну дію справляють агоністи 5-HT_{1F} -рецепторів [40].

Рецептори 5-HT_{2A} (раніше позначались як 5-HT_2 -рецептори) виявлені в гіпокампі, корі (зокрема, у фронтальній корі, на пірамідальних глутаматергічних і ГАМК-ергічних нейронах кори і гіпокампа, дофамінергічних нейронах вентрального тегментума і чорної субстанції) і хвостатому ядрі. З їх функціонуванням пов'язують регуляцію реакцій стресу, моторної поведінки і температурної регуляції, сну (викликає скорочення *REM*-фази та подовження глибокого сну, регулює дихання під час сну [45]), пам'яті та навчання [21]. На периферії ці рецептори виявлені у гладких м'язах бронхів і тромбоцитах, завдяки яким виникають скорочення бронхів, активація згортання крові, а вазоконстрикторна дія є основною для розвитку запальних явищ [1, 4]. Крім того, ці рецептори, можливо, локалізуються на гладких м'язах коронарних судин, а блокада 5-HT_{2A} -рецепторів усуває ангінозний напад, покращує стан хворих на ішемічну хворобу серця [18].

5-HT_{2B} (раніше позначались як 5-HT_{2F}) локалізуються в різних ділянках головного мозку та периферичних органів, зокрема на гладких м'язах артеріальних судин і травного тракту; збудження таких рецепторів покращує моторику кишечника і шлунка (викликає скорочення його дна), спричинює вазоконстрикцію, а їх блокада нормалізує кров'яний тиск, усуває гіпертензію в легених судинах, попереджає розвиток нефропатії при цукровому діабеті [18].

5-HT_{2C} (раніше позначались як 5-HT_{1C} -рецептори) розташовані у багатьох структурах мозку (особливо в хоріоїдальному сплетінні, структурах лімбічної системи, гіпокампі, базальних гангліях, чорній субстанції, гіпоталамусі); вони,

зокрема, блокують вивільнення дофаміну з дофамінергічних нейронів цих структур, пригнічують активність проопіомеланокортинових нейронів центру голоду в аркуатному ядрі гіпоталамуса [22]). Вважають, що збудження 5-*HT*_{2C}-рецепторів викликає пригнічення рухової активності та споживання їжі (виникає анорексигенна дія), сприяє підтриманню вуглеводного гомеостазу, енергетичного обміну при фізичній активності, змінює статеві реакції організму (зокрема, ерекцію у самців лабораторних тварин), можуть викликати апное під час сну, впливати на розумову активність при застосування антидепресантів і антипсихотичних засобів (що, зокрема, було виявлено в осіб з суїцидальною схильністю), усувати тривогу при невротичних станах [19, 45, 48].

Крім того, серотонінові рецептори 2 типу регулюють секрецію вазопресину і реніну, пригнічують викид норадреналіну адренергічними нейронами з *locus coeruleus* і збуджувальних нейромедіаторів (глутамату й аспартату) нейронами мозочка. Водночас вони здійснюють складний вплив на виділення ацетилхоліну нейронами головного мозку: у корі і гіпокампі агоністи 5-*HT*₂-рецепторів пригнічують його, а в стріатумі, навпаки, стимулюють [16].

Серотонінові рецептори 3 типу локалізуються в хеморецепторній структурі дна четвертого шлуночка — *area postrema*, в якій знаходиться пускова зона блювотного і кашльового центра, центр регуляції електролітного складу спинномозкової рідини та, можливо, серцево-судинний центр [6]. Ці рецептори виявлені також в ядрі солітарного тракту, хвостатому ядрі, лімбічних структурах (енторинальній корі, амігдалі та гіпокампі), на холінергічних нейронах кори (зменшують виділення ацетилхоліну), дофамінергічних нейронах стріатума і середнього мозку (збільшують вивільнення дофаміну), ГАМК-ергічних нейронах хвостатого ядра і спинного мозку (стимулюють виділення ГАМК). Вони також присутні на периферичних нервах, зокрема на периферичних аферентних закінченнях блукаючого нерва — серотонін, що секретується ентерохромафінними клітинами кишечника за дії токсинів, подразнює блукаючий нерв через 5-*HT*₃-рецептори та запускає рефлекс Бецоляда — Яриша (брадикардія і, як наслідок, гіпотензія) та блювотний рефлекс [1, 37]. Збудження 5-*HT*₃-рецепторів викликає нудоту та блювання, потенціює моторну активність під дією амфетамінів, бере участь у механізмах залежності і толерантності до дії наркотичних речовин, нікотину, алкоголю, лікарських засобів, що викликають цю залежність [16].

Серотонінові рецептори 4 типу виявляються в стріопалідо-нігральній (базальні ганглії, смугасте тіло, чорна субстанція) і лімбічній (гіпокампальний комплекс, зокрема ГАМК-ергічні нейрони; нюхові горбики) системах, безіменній субстанції, верхніх горбиках покривки середнього мозку, серотонінергічних ядрах шва. Крім того, 5-*HT*₄-рецептори у значній кількості локалізуються в травному тракті на нейронах м'язового шару кишечника та на самих гладком'язових клітинах. 5-*HT*₄ беруть участь в механізмах просторової пам'яті і пізнання [35], стимулюють викид кортикотропного гормону внаслідок стимуляції секреції кортиколіберину в паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса [15] (на секрецію кортиколіберину, можливо, також здійснюють вплив

5-*HT*_{1A}- або 5-*HT*_{2A}-рецептори [16]). Ці рецептори також сприяють розвитку пропульсивного перистальтичного рефлексу в дистальному відділі ободової кишки, що попереджає розвиток синдрому “подразненої товстої кишки” (псевдомембранозний коліт) [25], запобігають (рецептори 5-*HT*_{4A}-субтипу) пригніченню дихання внаслідок застосування опіоїдів без втрати знеболювальної активності останніх [29]; блокада 4A-субтипу серотонінових рецепторів проявляє досить потужний анагетичний ефект [23].

Серотонінові рецептори 5A-типу розташовані в корі, гіпокампі і гіпоталамусі; 5B-типу — у габенулі, полі СА1 гіпокампа; рецептори 6 типу — у смугастому тілі, нюхових горбиках, корі (сприяють викиду ацетилхоліну з холінергічних нейронів [41]) і гіпокампі; 7 типу — у таламусі (особливо в передніх ядрах [11]), гіпоталамусі, гіпокампі (зокрема, на пірамідальних нейронах поля СА1 [44]) та інших структурах лімбічної системи. Функціональна роль більшості з цих рецепторів залишається остаточно нез’ясованою. При цьому встановлено, що агоністи 5-*HT*₆-рецепторів посилюють процеси пізнання і пам’яті, здійснюють антипсихотичну дію, зокрема при шизофренії, хворобі Альцгеймера, а також у пацієнтів без порушень пам’яті [33, 38]. 5-*HT*₇-рецептори впливають на розвиток депресії, регулюють циркадіанні ритми та сон, сприяють пам’яті, викликають гіпотермію, розслаблюють гладкі м’язи судин та знижують кров’яний тиск [18, 20, 28, 32, 43].

Застосування серотонінергічних засобів

Серотоніноміметики. Як антигеморагічний засіб сам серотонін зараз не знаходить реального клінічного застосування — він не має помітних переваг щодо інших гемостатиків і, водночас, може викликати виражені реакції гіперчутливості.

За останнє десятиліття медицина отримала значну кількість фармакологічних препаратів для впливу на серотонінергічні рецептори. Дані щодо агоністів та антагоністів серотонінергічних рецепторів, які були запропоновані до впровадження або вже впроваджені у клінічну практику, узагальнені у таблиці. Для деяких із цих лікарських речовин на певних етапах дослідження (доклінічному, клінічному, постмаркетинговому) були виявлені такі ефекти, які унеможливили їх клінічне впровадження (наприклад, *LSD*) або подальше застосування (наприклад, анорексигенний препарат фенфлурамін з 1997 р. був заборонений до застосування; замість нього у 2000 р. був запропонований безпечніший для тривалого лікування ожиріння новий анорексигенний засіб сибутрамін — меридія — інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну [47]). Частина з наведених препаратів втратили своє клінічне значення або внаслідок незначної активності (гіпотензивний препарат кетансерин), або через появу безпечніших та ефективніших засобів (протимігренозний препарат метисергід).

Серед селективних агоністів серотонінових рецепторів найбільшою групою є агоністи 5-*HT*_{1B/1D}-рецепторів, які за хімічною будовою належать до групи триптанів. Їх використовують для лікування гострого нападу мі-

Агоністи та антагоністи серотонінових рецепторів

1	2	3	4	5
Тип рецептора	Характер впливу	Фармакологічний ефект	Лікарський засіб або речовина (міжнародна назва)	Торгова назва
5-HT ₁	Блокування (неселективне)	Антимігреневий	Пізотифен	
		--	Спіперон	
5-HT _{1A}	Стимуляція	Анксиолітичний, антидепресивний	Буспірон ³	Спітомін ¹
		Антимігреневий	Лізурид	
		Галюциногенний	Диетиламід лізергінової кислоти	LSD ²
		Нейротрофічний (?)	Ксалипроден	Ксаприла
		--	Ципразидон	
			Арипіпразол	
	Блокування	Антимігреневий	Метисергід ⁷	Дезерил
		--	Піндолол	Віскен ¹
5-HT _{1B/1D}	Стимуляція	Антимігреневий	Суматриптан	Імітрекс, імігран ¹ , антимігрен ¹
			Метерголін ³	
5-HT _{1B/1D/1F}	Стимуляція	Антимігреневий	Золмітриптан	Зоміг ¹
			Ризатриптан	Максалт ¹
			Наратриптан	Амерже
			Алмотриптан	Аксерт
			Фроватриптан	Фрова
			Елетриптан	Релпакс
5-HT _{1B/1D}	Блокування	--	Міансерин ⁷	Леривон ¹
			Ритансерин ⁷	
			Кетансерин ⁷	Суфрексал
			Метіотепін ⁷	
5-HT _{1D}	Блокування	--	Ципразидон	
5-HT ₂	Стимуляція (неселективна)	--	Резерпін та інші алкалоїди раувольфії ¹	
			Рауволсцин	
			Йохімбін	Йохімбін ¹
			Ципрогептадин	Періактин, перитол ¹ , протадин ¹
	Блокування (неселективне)	Антиексудативний, антиагрегантний, бронходилатация, нормалізація перистальтики травного тракту	Сетастин	

1	2	3	4	5	
5-HT _{2A}	Стимуляція	Когнітивний, покращання пам'яті та навчання	Диетиламід лізергінової кислоти ³	LSD ²	
		Анорексигенний (?)	Фенфлурамін ⁴ Дексфенфлурамін ⁴	Пондимін ² , фен-фен ^{2,6} Редукс ²	
	Блокування	Анксиолітичний, седативний, снотворний	Міансерин ⁷ Ритансерин ⁷ Мезулергін ⁷ Кветіапін Рисперидон	Леривон ¹ Сероквель Рисполепт ¹	
		Антипсихотичний	Зотепін Ципразидон Арипіпразол		
		Антидепресивний Гіпотензивний Антиагрегаційний	Міансерин ⁷ Кетансерин ⁷ Кетансерин ⁷ Ритансерин ⁷	Леривон ¹ Суфрексал Суфрексал	
		Антиангінальний ⁵	Сарпогрелат Спіперон		
		—	Диетиламід бромолізергінової кислоти	BOL	
	5-HT _{2B}	Стимуляція	Вазоконстрикція	Ерготамін ³ , ергоновін та інші ерголіни ³	
			Скорочення дна шлунка ⁵	Метисергід ³ Метерголін ³ та інші ерголіни	Дезерил
		Блокування	Вазоконстрикція —	Метисергід ³ Ритансерин ⁷	Дезерил, сансерт
5-HT _{2C}	Стимуляція	Анорексигенний	Фенфлурамін ⁴ Дексфенфлурамін ⁴	Пондимін ² , фен-фен ^{2,6} Редукс ²	
			Стимуляція апетиту	Ципрогептадин	Періактин, перитол ¹ , протадин ¹
	Блокування	Анксиолітичний	Ритансерин ⁷ Мезулергін ⁷ Спіперон Кетансерин ⁷ Ципразидон Агомелатин	Суфрексал	

1	2	3	4	5
5-HT ₃	Стимуляція	Нудота, блювання ⁵	Фенілбігуанідин та інші арилбігуанідини	
	Блокування	Нормалізація перистальтики кишечника Антиемічний, антиабстинентний (проявляють також: анксиолітичну, антидепресивну, антипсихотичну, когнітивну дію, нормалізують перистальтику кишечника)	Алосетрон	Зофран ¹ , еметрон ¹ , омстрон ¹ , осетрон ¹ , латран
			Ондансетрон	Навобан ¹ , тропісетрон ¹
			Тропісетрон	Кітрил
			Гранісетрон Доласетрон Палоносетрон	Анцемет Алоксі
5-HT ₄	Стимуляція	Нормалізація функцій травного тракту (стимуляція тону і перистальтики, антиреургітантна і послаблювальні дія, протиблювотний ефект)	Метоклопрамід	Церукал ¹ , метоклопрамід ¹ , метамол ¹ , перинорм ¹
			Цизаприд	Перистил ¹ , координакс ¹ , цисап ¹
			Закоприд Рензаприд Мозаприд Тегасерод ³	
	Блокування	Стимуляція секреції кортизолу	Метоклопрамід	Церукал ¹ , метоклопрамід ¹ та інші
			Цизаприд	Перистил ¹ , координакс ¹ , цисап ¹
			Бензамід, інші бензімідазолони	
			Тропісетрон	Навобан ¹ , тропісетрон ¹

1	2	3	4	5
5-HT ₅	Блокування		Метисергід ⁷	Дезерил
		Антипсихотичний, седативний	Клозапін ⁷	Лепонекс ¹ , азалептин ¹ , азалептол ¹
5-HT ₆	Блокування		Оланзапін Ритансерин ⁷ Кетансерин ⁷	Зипрекса ¹
		–	Клозапін ⁷	Лепонекс ¹ , азалептин ¹ , азалептол ¹
5-HT ₇	Блокування	–	Ритансерин ⁷ Кетансерин ⁷ Мезулергін ⁷ Метисергід ⁷ Метіотепін ⁷	Суфрексал Дезерил

Примітки: 1 – препарат, який зареєстрований в Україні; 2 – препарат, який заборонений до використання; 3 – парціальний (частковий) агоніст; 4 – непрямий агоніст, що стимулює вивільнення серотоніну та інгібує його зворотне захоплення; 5 – ефекти, які встановлені в експерименті; 6 – комбінований препарат “фен-фен (*fen-phen*)”, що містить фенфлурамін і фентермін (*fenfluramine-phentermine*); 7 – невибірковий агоніст; ? – дані щодо впливу на 5-HT-рецептори остаточно не встановлені; – – дані щодо ефектів впливу на 5-HT-рецептори залишаються невідомими.

ження 5-HT_{1D}-рецепторів зменшується вивільнення нейропептидів та інших медіаторів запалення. При цьому триптани не впливають на адрено-, дофаміно-, мускарино- і бензодіазепінові рецептори організму.

Зараз у комерційному використанні у всьому світі знаходяться сім триптанів. У порядку випуску це суматриптан, золмітриптан, ризатриптан, наратриптан, алмотриптан, фроватриптан та елетриптан. Ці засоби розподіляють на препарати першого покоління (суматриптан), а інші – препарати другої генерації (агоністи 5-HT_{1B/1D/1F}-рецепторів). Суматриптан був розроблений у 1989 р. та знаходиться у клінічному використанні, починаючи з 1991 р. Він не проходить через гемато-енцефалічний бар'єр, має швидший та ефективніший вплив при підшкірному введенні (пероральна таблетована форма суматриптану менш ефективна, але дешевша). При постмаркетинговому вивченні суматриптан надав стимул до багатьох дебатів щодо переваг і недоліків триптанів. На даний час профіль безпечності триптанів оцінюють достатньо позитивно (або навіть “відмінно” [42]), а сам препарат відносять до “золотого стандарту” лікування гострої мігрені [17]. Найбільш серйозні побічні ефекти виникають у серцево-судинній системі, через коронарний спазм внаслідок дії на 5-HT_{1B}-рецептори. Тому протипоказаннями до використання триптанів є серцево-судинні захворювання. Інші побічні реакції виникають досить рідко і в основному пов'язані із метаболічною взаємодією з іншими лікарськими засобами. Деякий

захворювання. Інші побічні реакції виникають досить рідко і в основному пов'язані із метаболічною взаємодією з іншими лікарськими засобами. Деякий час стурбованість викликав "серотоніновий синдром", проте детальні дослідження встановили спорадичний характер виникнення синдрому та не змогли ясно виявити його причину.

Для другого покоління триптанів характерні більша пероральна біодоступність, триваліший період напіввиведення, менша стимуляція 5-HT_{1B}-рецепторів і більша — субтипів 1D і 1F серотонінових рецепторів. Останні переважно розташовані в тригемінальній зоні, що призводить до усування тригеміно-судинних больових і запальних явищ, які слідує за гострим нападом мігрені. При цьому менше збуджуються каротидні 5-HT_{1B}-рецептори та зменшується ризик коронаростазму [46].

Другою клінічно важливою групою агоністів серотонінових рецепторів є стимулятори 5-HT₄-рецепторів (метоклопрамід, цизаприд та ін.), які діють на розташовані в травному тракті рецептори, сприяючи вивільненню ацетилхоліну з нервових закінчень нейрональних сплетень кишечника. Це нормалізує перистальтику кишечника, здійснює антирегіургітантну і послаблювальну дію, усуває нудоту, блювання, анорексію, лікує атонію сечового міхура і кишечника, псевдомембранозний коліт. Водночас перспективним для клінічного апробації є стимулювальний вплив цих препаратів на синтез кортиколіберину і кортикостероїдів при захворюваннях гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи [15]. Крім того, важливими є експериментальні дані щодо покращання пам'яті та когнітивних функцій у лабораторних тварин при дії агоністів на центральні 5-HT₄-рецептори [35], що може мати особливе значення для тих препаратів, які добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр, наприклад метоклопраміду.

Серед інших стимуляторів серотонінових рецепторів значний потенціал для нейрофармакології залишають за собою різні агоністи серотонінових рецепторів, у першу чергу типів 1A і 2A. Серед них є препарати з вираженою анкісіолітичною і антидепресивною активністю; засоби для попередження схильності до суїциду; препарати, що підвищують когнітивні функції для лікування деменцій, у тому числі хвороби Альцгеймера; стимулятори апетиту [16, 33]. Деякі з цих препаратів вже успішно впроваджені у лікувальну практику (наприклад, анкісіолітик і антидепресант буспірон).

Ще одним важливим напрямом розробки нових серотоніноміметиків є засоби з анорексигенною дією, незважаючи на негативний існуючий досвід застосування раніше знайдених речовин, наприклад амфетамінів, фенфлураміну та інших, які або викликають залежність, або сприяють розвитку небезпечних для життя кардіоваскулярних захворювань [47]. Актуальність цієї проблематики зумовлюється як доведеною важливістю нормалізації маси тіла для профілактики розвитку основних "хвороб цивілізації" та відповідного покращання якості життя та подовження її тривалості, так і все ще відсутністю достатньо безпечних і ефективних препаратів для лікування ожиріння.

Серотонінолітики. Серед селективних антагоністів серотонінових рецепторів найбільше клінічне значення мають дві групи препаратів — антипсихотичні і протиблювотні засоби. Більшість “типових” антипсихотичних (нейролептичних) засобів (наприклад, хлорпромазин або аміназин, галоперидол, трифлуоперазин або трифтазин, сульпірид та ін.) у тій або іншій мірі здійснюють блокаду серотонінових рецепторів (переважно 5-HT₂) поряд із блокадою дофамінових (D₁, D₂, D₄), α₁-адрено-, M-холіно- і H₁-гістамінорецепторів нейронів головного мозку. Проте лише з блокадою дофамінових (переважно D₂) рецепторів тривалий час пов'язували антипсихотичну дію нейролептиків. Водночас, блокада саме цих D₂-рецепторів викликає найбільший небажаний ефект від застосування нейролептиків — екстрапірамідні розлади. Тому із створенням нових антипсихотичних засобів, які мали б комбінований вплив на різні рецептори нейронів лімбічної системи головного мозку, пов'язали можливість підвищити ефективність лікування та уникнення небажаних ефектів [1].

Серед нових генерацій антипсихотичних засобів знайдені такі речовини (наприклад, рисперидон), які більш виражено блокують серотонінові рецептори, зокрема типу 2A, а також 5-HT₆, демонструючи при цьому менш помітний вплив на дофамінові рецептори [16, 31]. Вони проявляють “атиповий” характер нейролептичної дії, оскільки не викликають розвитку паркінсонізму. Створення цих засобів сприяло прогресу у лікуванні шизофренії, інших психозів; крім того, вони проявляють когнітивні властивості, що дозволяє застосовувати їх для лікування хвороби Альцгеймера та інших деменцій.

Велику зацікавленість викликали синтезовані у 1989 р. блокатори серотонінових 5-HT₃-рецепторів — препарати ондансетрон, тропісетрон та інші [4]. Через ці рецептори, які щільно локалізовані в тригерних центральних і периферичних зонах блювотного рефлексу (центр блювання в довгастому мозку, нервові сплетіння у травному тракті), реалізуються нудота і блювання, яка зумовлена надходженням в організм токсичних хімічних сполук, особливо цитотоксичних протипухлинних препаратів. Такі протиблювотні засоби (антиеметики) знайшли широке застосування для профілактики і терапії ускладнень при променевої і хіміотерапії онкологічних захворювань у післяопераційному періоді. Один з останніх 5-HT₃-блокаторів — алосетрон, хоч і проявляє найбільш потужну антиемічну дію, однак викликає більш серйозні побічні реакції. Тому він був рекомендований до застосування лише при псевдомембранозному коліті у жінок з переважанням тривалої (більше 6 міс) діареїної симптоматики за умов резистентності до звичайної терапії [27].

5-HT₃-блокатори проявляють помірну антидепресивну і анксиолітичну дію, усувають синдром абстиненції після застосування наркотиків, алкоголю та лікарських препаратів, які викликають розвиток залежності, тобто можуть використовуватись для лікування наркоманій і хронічного алкоголізму. Продовжуються дослідження їх потенціальної антипсихотичної (нейролептичної) дії при шизофренії [16].

Серед інших блокаторів серотонінових рецепторів перспективними для подальшої розробки залишаються антагоністи периферичних 5-HT_{2A}-рецепто-

рів із гіпотензивною, антиагрегантною і антиангінальною дією. У той же час, при створенні нових препаратів цієї групи 5-HT-антагоністів необхідно враховувати, що відкритий у 1981 р. антигіпертензивний препарат кетансерин, який є блокаторм серотонінових 5-HT_{2A}-рецепторів [4], не знайшов, як було зазначено вище, широкого клінічного застосування. Крім того, необхідно звернути увагу на те, що залишається мало розробленим питання блокади прозапальної, набрякової, свербіжної й алергічної дії серотоніну. Ципрогептадин, який здійснює антигістамінну і антисеротонінову дію, водночас має порівняно велику кількість побічних ефектів (зокрема, алергічні реакції) та протипоказань до його застосування, що дає простір для створення нових аналогічних препаратів.

Підсумовуючи наведені дані, можна передбачати подальші інтенсивні розробки і впровадження у медичну практику нових серотонінергічних засобів, які нададуть можливість проводити ефективну фармакотерапію як психічних, так й соматичних захворювань.

Література

1. *Базисная и клиническая фармакология*: В 2 т.: Пер. с англ. / Под ред. Б. Г. Катцунга. – М.-СПб.: Бином–Невский диалект, 1998. – Т. 1. – 612 с.
2. *Заморский И. И., Пишак В. П.* Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // *Успехи физиол. наук.* – 2003. – 34, № 4. – С. 37–53.
3. *Ковтуненко В. О.* Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. – К., Ірпінь: Перун, 1997. – 464 с.
4. *Машковский М. Д.* Лекарства XX века. – М.: Новая Волна, 1998. – 320 с.
5. *Мосолов С. Н.* Современные направления развития психофармакологии // *Журн. неврол. и психиатрии.* – 1998. – № 5. – С. 12–19.
6. *Оленев С. Н.* Конструкция мозга. – Л.: Медицина, 1987. – 208 с.
7. *Регистр лекарственных средств России.* Энциклопедия лекарств. – Вып. 9. – М.: РЛС-2002, 2002. – 1504 с.
8. *Bai F., Yin T., Johnstone E. M. et al.* Molecular cloning and pharmacological characterization of the guinea pig 5-HT_{1E} receptor // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – 484, № 2–3. – P. 127–139.
9. *Blakely R. D., Berson H. E., Fremeau R. T. et al.* Cloning and expression of functional transporter from rat brain // *Nature.* – 1991. – 354. – P. 66–70.
10. *Boess F. G., Martin I. L.* Review: Molecular biology of 5-HT receptors // *Neuropharmacology.* – 1994. – 33. – P. 275–317.
11. *Bonaventure P., Nepomuceno D., Hein L. et al.* Radioligand binding analysis of knockout mice reveals 5-hydroxytryptamine(7) receptor distribution and uncovers 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin interaction with alpha(2) adrenergic receptors // *Neuroscience.* – 2004. – 124, № 4. – P. 901–911.
12. *Bradley P. B., Engel G., Feniuk W. et al.* Proposal for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine // *Neuropharmacology.* – 1986. – 25. – P. 563–576.
13. *Bruheim S., Krobert K. A., Andressen K. W., Levy F. O.* Unaltered agonist potency upon inducible 5-HT7(a) but not 5-HT4(b) receptor expression indicates agonist-independent association of 5-HT7(a) receptor and Gs // *Receptors Channels.* – 2003. – 9, № 2. – P. 107–116.
14. *Carson M. J., Thomas E. A., Danielson P. E., Sutcliffe J.* The 5-HT5a serotonin receptor is expressed predominantly by astrocytes in which it inhibits cAMP accumulation — a mechanism for neuronal suppression of reactive astrocytes // *Glia.* – 1996. – 17, № 4. – P. 317–326.

15. *Cartier D., Lihmann I., Parmentier F. et al.* Overexpression of serotonin₄ receptors in cisapride-responsive adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – **88**, № 1. – P. 248–254.
16. *Chojnacka-Wojcik E.* 5-Hydroxytryptamine in the central nervous system // *Pol. J. Pharmacol.* – 1995. – **47**, № 3. – P. 219–235.
17. *Deleu D., Hanssens Y.* Current and emerging second-generation triptans in acute migraine therapy: a comparative review // *J. Clin. Pharmacol.* – 2000. – **40**, № 7. – P. 687–700.
18. *Doggrell S. A.* The role of 5-HT on the cardiovascular and renal systems and the clinical potential of 5-HT modulation // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2003. – **12**, № 5. – P. 805–823.
19. *Giorgetti M., Tecott L. H.* Contributions of 5-HT_{2C} receptors to multiple actions of central serotonin systems // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – **488**, № 1–3. – P. 1–9.
20. *Guscott M. R., Egan E., Cook G. P. et al.* The hypothermic effect of 5-HT in mice is mediated through the 5-HT₇ receptor // *Neuropharmacology.* – 2003. – **44**, № 8. – P. 1031–1037.
21. *Harvey J. A.* Role of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in learning // *Learn. Mem.* – 2003. – **10**, № 5. – P. 355–362.
22. *Heisler L. K., Cowley M. A., Kishi T. et al.* Central serotonin and melanocortin pathways regulating energy homeostasis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – **994**. – P. 169–174.
23. *Hinschberger A., Butt S., Lelong V. et al.* New benzo[h][1,6]naphthyridine and azepino[3,2-c]quinoline derivatives as selective antagonists of 5-HT₄ receptors: binding profile and pharmacological characterization // *J. Med. Chem.* – 2003. – **46**, № 1. – P. 138–147.
24. *Janka Z.* Serotonin dysfunctions in the background of the seven deadly sin // *Ideggyogy Sz.* – 2003. – **56**, № 11–12. – P. 376–385.
25. *Kadowaki M., Wang X. O., Shimatani H. et al.* 5-HT₄ receptor enhances the propulsive power of the peristaltic reflex in the rat distal colon // *Auton. Neurosci.* – 2002. – **99**, № 1. – P. 62–65.
26. *Krobert K. A., Levy F. O.* The human 5-HT₇ serotonin receptor splice variants: constitutive activity and inverse agonist effects // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. – **135**, № 6. – P. 1563–1571.
27. *Lembo A., Weber H. C., Farraye F. A.* Alosetron in irritable bowel syndrome: strategies for its use in a common gastrointestinal disorder // *Drugs.* – 2003. – **63**, № 18. – P. 1895–1905.
28. *Leopoldo M.* Serotonin₇ receptors (5-HT₇Rs) and their ligands // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – **11**, № 5. – P. 629–661.
29. *Manzke T., Guenther U., Ponimaskin E. G. et al.* 5-HT₄(a) receptors avert opioid-induced breathing depression without loss of analgesia // *Science.* – 2003. – **301**, № 5630. – P. 226–229.
30. *Martin G. R., Humphrey P. P. A.* Classification Review. Receptors for 5-hydroxytryptamine: Current perspectives on classification and nomenclature // *Neuropharmacology.* – 1994. – **33**. – P. 261–273.
31. *Meltzer H. Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J.* Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2003. – **27**, № 7. – P. 1159–1172.
32. *Meneses A.* A pharmacological analysis of an associative learning task: 5-HT₁ to 5-HT₇ receptor subtypes function on a pavlovian/instrumental autoshaped memory // *Learn. Mem.* – 2003. – **10**, № 5. – P. 363–372.
33. *Meneses A.* Role of 5-HT₆ receptors in memory formation // *Drug News Perspect.* – 2001. – **14**, № 7. – P. 396–400.
34. *Navines R., Gomez E., Gasto C.* The 5-HT_{1A} receptors: from molecular biology to neuropsychiatric symptoms // *Actas Esp. Psiquiatr.* – 2003. – **31**, № 5. – P. 272–283.

35. *Orsetti M., Dellarole A., Ferri S., Ghi P.* Acquisition, retention, and recall of memory after injection of RS67333, a 5-HT(4) receptor agonist, into the nucleus basalis magnocellularis of the rat // *Learn. Mem.* – 2003. – **10**, № 5. – P. 420–426.
36. *Osborne N. N., Wood J. P., Melena J. et al.* 5-Hydroxytryptamine 1A agonists: potential use in glaucoma. Evidence from animal studies // *Eye.* – 2000. – **14**, Pt 3B. – P. 454–463.
37. *PDR (Physicians' desk reference) electronic library.* – NJ, Montvale: Thomson Medical Economics, Paragon drive, 2003. – 355 Mb.
38. *Pouzet B., Didriksen M., Arnt J.* Effects of the 5-HT(6) receptor antagonist, SB-271046, in animal models for schizophrenia // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2002. – **71**, № 4. – P. 635–643.
39. *Purohit A., Herrick-Davis K., Teitler M.* Creation, expression, and characterization of a constitutively active mutant of the human serotonin 5-HT6 receptor // *Synapse.* – 2003. – **47**, № 3. – P. 218–224.
40. *Ramadan N. M., Skljarevski V., Phebus L. A., Johnson K. W.* 5-HT1F receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis // *Cephalalgia.* – 2003. – **23**, № 8. – P. 776–785.
41. *Riemer C., Borroni E., Levet-Trafit B. et al.* Influence of the 5-HT6 receptor on acetylcholine release in the cortex: pharmacological characterization of 4-(2-bromo-6-pyrrolidin-1-ylpyridine-4-sulfonyl)phenylamine, a potent and selective 5-HT6 receptor antagonist // *J. Med. Chem.* – 2003. – **46**, № 7. – P. 1273–1276.
42. *Tepper S. J., Millson D.* Safety profile of the triptans // *Expert. Opin. Drug Saf.* – 2003. – **2**, № 2. – P. 123–132.
43. *Thomas D. R., Melotto S., Massagrande M. et al.* SB-656104-A, a novel selective 5-HT7 receptor antagonist, modulates REM sleep in rats // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – **139**, № 4. – P. 705–714.
44. *Tokarski K., Zahorodna A., Bobula B., Hess G.* 5-HT7 receptors increase the excitability of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons // *Brain Res.* – 2003. – **993**, № 1–2. – P. 230–234.
45. *Veasey S. C.* Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential // *Am. J. Respir. Med.* – 2003. – **2**, № 1. – P. 21–29.
46. *Villalon C. M., Centurion D., Valdivia L. F. et al.* An introduction to migraine: from ancient treatment to functional pharmacology and antimigraine therapy // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* – 2002. – **45**. – P. 199–210.
47. *Wangness M.* Pharmacological treatment of obesity. Past, present, and future // *Minn. Med.* – 2000. – **83**, № 11. – P. 21–26.
48. *Wood M. D.* Therapeutic potential of 5-HT2C receptor antagonists in the treatment of anxiety disorders // *Curr. Drug Target. CNS Neurol. Disord.* – 2003. – **2**, № 6. – P. 383–387.

Одержано 30.04.2004

**АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ СЕРОТОНИНОВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ
КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
(обзор литературы)**

И. И. Заморский, А. Г. Резников*

Буковинская государственная медицинская академия МЗ Украины,
58000 Черновцы

* Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко
АМН Украины, 04114 Киев

Проанализированы данные о физиологических эффектах серотонина в центральной нервной системе и периферических тканях, локализации разных типов рецепторов серотонина в организме, фармакодинамических свойствах их агонистов и антагонистов, клиническом применении этих препаратов в разных областях медицины. Особое внимание уделено селективным средствам с серотонинергическим или блокирующим действием на рецепторы серотонина и перспективам их использования в фармакотерапии психических и соматических заболеваний.

**AGONISTS AND ANTAGONISTS OF SEROTONIN RECEPTOR:
REALITIES AND PROSPECTS FOR CLINICAL USE
(review of literature)**

I. I. Zamorskiy, A. G. Reznikov*

Bukovyna State Medical Academy, Ministry of Health Ukraine, 58000 Chernivtsy

* V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism AMS Ukraine,
04114 Kiev

Analyzed was the current data about physiological effects of serotonin within central nervous system and peripheral tissues, localization of various types of serotonin receptors in an organism, pharmacodynamic properties of its agonists and antagonists, as well as about clinical use of these drugs. Special attention is paid to selective agents possessing serotonergic or serotonin receptor-blocking activities and prospects of their clinical use in pharmacotherapy of psychic and somatic diseases.