

SEROTONERGNÍ MECHANISMY ÚČINKU MULTIFUNKČNÍCH ANTIDEPRESIV A NĚKTERÝCH ANTIPSYCHOTIK

SEROTONERGIC MECHANISMS OF MULTIFUNCTIONAL ANTIDEPRESSANTS AND SOME ANTIPSYCHOTICS

CYRIL HÖSCHL

*Národní ústav duševního zdraví, Klecany
Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Praha*

SOUHRN

Antidepresivní účinky jsou důsledkem interakce zejména serotonergních, noradrenergických, dopaminových a glutamatergických neuro-přenašecových systémů. Multimodální antidepresiva mají díky rozličným afinitám k různým receptorovým podtypům různé farmakodynamické účinky v závislosti na dávce. Na receptorové a molekulární úrovni lze také najít společné jmenovatele působení některých antidepresiv a antipsychotik, jež se tak ve svém antidepresivním působení mohou potencovat.

Klíčová slova: antidepresiva, serotonin, trazodon, antipsychotika

SUMMARY

Antidepressant effects are arising mainly from the interaction of serotonergic, noradrenergic, dopaminergic and glutamatergic neurotransmitter systems. Multimodal antidepressants exert, due to various affinities to different receptor subtypes, various pharmacodynamic effects depending on the dose. Also, on the receptor and molecular level, a common denominator of action of some antidepressants and antipsychotics can be found, so that these medicaments can mutually potentiate in their antidepressant effect.

Key words: antidepressants, serotonin, trazodone, antipsychotics

Höschl C. Serotonergní mechanismy účinku multifunkčních antidepresiv a některých antipsychotik. *Psychiatrie* 2015;19(1):44-48.

Úhelnými kameny psychofarmakologických paradigmat duševních poruch byly katecholaminová hypotéza deprese (Schildkraut, 1965) a dopaminová hypotéza schizofrenie (van Rossum, 1966; Carlsson a Lindquist, 1963). K tomu přistoupila serotoninová hypotéza deprese, jež byla mohutně rozvíjena po zásadním článku Aleca Coppena v roce 1967. Dnes víme, že prakticky všechny antidepresivní modality vykazují v animálních modelech zvýšení serotoninové transmise v mozku. Katecholaminy, tj. noradrenalin a dopamin, mohou sice také hrát velice důležitou roli v mechanismu účinku různých antidepresivních strategií, ale zdá se, že přece jen je to serotoninová transmise, která vede též k ovlivnění aktivity noradrenalinových a dopaminových neuronů, a tak pochopení mechanismu účinku řady antidepresivních modalit a augmentačních strategií spočívá ve studiu funkční konektivity mezi serotoninovými, noradrenalinovými a dopaminovými systémy v mozku. Švestka (2014) ve svých statích o nových antidepresivech tuto skupinu psychofarmak dělí na triální monoaminová (zvyšují na synaptických šterbinách nabídku jak serotoninu, tak dopaminu a noradrenalinu), noradrenalinová, serotoninová s multimodálním působením (viz dále), opioidní, antimuskarinová a glutamátová. V dalším

vykladu se zaměříme na podíl serotonergní modulace v mechanismu účinku multimodálních antidepresiv a některých antipsychotik druhé generace.

Antidepresivní psychofarmakologické modality

Vztahy mezi neurotransmiterovými systémy naznačují, proč celkem logické a často účinné snahy založit antidepresivní působení na potuhém posílení katecholaminové transmise se neseťkaly vždy s úspěchem. Patřila k nim snaha vyzkoušet antidepresivní působení prekursoru dopaminu (L-dopa), snížit odbourávání katecholaminů inhibicí monoaminoxidázy (MAOI) a katechol-O-metyltransferázy (COMT) a zablockovat zpětný příjem do centrálních presynaptických zakončení, jak činí látky imipraminového typu (blokátory noradrenalinového transportéru). Koncem 70. let 20. století názornost katecholaminové hypotézy mnohé badatele skotomizovala natolik, že ignorovali řadu protichůdných nálezů. K nim patří přece jenom pomalý nástup účinku antidepresiv, nedostatečná antidepresivní účinnost psychostimulancií a přímých agonistů noradrenalinu a dopaminu apod. Některé paradoxy

se pokoušela vysvětlit tzv. desensibilizační hypotéza Sulsera a Vetulaniho (Sulser et al., 1978; Sulser, 1983; Vetulani a Sulser, 1975), jež připisovala antidepresivní účinek nikoli katecholaminergní stimulací, nýbrž naopak desenzitizaci receptorů spážených s cAMP jako druhým poslem. Nejnovější poznatky této hypotézy dávají svým způsobem částečně za pravdu (desenzitizace $5HT_{1A}$ presynaptických receptorů – viz dále).

Koncem 90. let 20. století přichází Roland Duman a spoluautoři s poukazem na to, že u zdravých lidí nelze deplecí noradrenalinu nebo serotoninu spolehlivě vyvolat depresi, ale zároveň u těch, kteří chorobnou depresi mají nebo měli, lze manipulací s monoaminergními systémy výrazněji její projevy ovlivnit. Jinými slovy, deprese může vzniknout jinak, než katecholaminovou deplecí, ale katecholaminovou stimulací ji lze tlumit (Duman, 1997).

K tomu přicházejí práce Sapolského a dalších, kteří ukazují na to, že pod vlivem zvýšených hladin kortikoidů či CRH dlouhodobým působením stresu může docházet k úbytku hipokampálních neuronů (Sapolski, 1985). Duman (1997) tedy navrhuje tzv. molekulární a buněčnou hypotézu deprese a říká, že za antidepresivním působením je na cAMP závislá aktivace genu pro nervový růstový faktor (BDNF). Jeho exprese má za následek trofické působení včetně synaptického rašení a neurogeneze granulárních buněk hipokampu.

Serotoninová transmise

Mezitím ovšem pokročilo pochopení klíčové role serotoninové transmise pro léčbu deprese, zejména díky studiu farmakodynamických efektů manipulací na jednotlivých podtypech serotoninových receptorů. Zdá se, že jak léčba SSRI, tak elektrokonvulzemí vede nakonec ke zvýšení serotoninové transmise stimulací serotoninových drah a jejich pálení, a tedy ke zvýšení odpovědi postsynaptických neuronů v hipokampu (Chaput et al., 1991; Blier, 1987). V roce 1983 se zjistilo, že SSRI zimelidin sice původně snížil frekvenci pálení serotoninových neuronů po opakovaných injekcích, ale nakonec se po 14 dnech aplikace frekvence vrátila k normálu díky desenzitizaci buněčných serotoninových autoreceptorů. Stimulace serotoninových drah pak vedla k většímu výkonu hipokampu (Blier a de Montigny, 1983). Podobné výsledky se našly i působením jiných modalit, např. inhibitorů monoaminoxidázy (MAOI). Ačkoliv MAOI nedesenzitizují serotoninové autoreceptory, přesto vedou ke zvýšenému výdeji serotoninu (Haddjeri et al., 1998). Už od poloviny 80. let tedy existoval (přínejmenším na úrovni animálních studií) přímý důkaz toho, že dlouhodobá (nikoliv krátkodobá) léčba tricyklickými antidepresivy, elektrokonvulzemí, SSRI a inhibitory monoaminoxidázy vede ke zvýšení serotoninové transmise v mozku.

Určité antidepresivní působení vykazoval i parciální agonista $5HT_{1A}$ receptoru gepiron (Albert et al., 2004), antidepresivním je také $\alpha 2$ antagonist mirtazapin (Smith et al., 1990) a jeho analog mianserin (Wakeling, 1983), uvolňovač katecholaminů bupropion (Feighner et al., 1984), agonista melatoninových receptorů a antagonist $5HT_{2C}$ receptoru agomelatin (Mocaer et al., 2005) a také D3/D2 agonista pramipexol, který se ukázal být účinný u depresivních pacientů s Parkinsonovou chorobou (Connolly a Lang, 2014), jakož i u nemocných s velkou depresivní poruchou (Lattanzi et al., 2002). Podobně vykazují antidepresivní účinky též antipsychotikum druhé generace quetiapin, jenž může působit antidepresivně i v monoterapii a také zvyšuje výslednou

serotoninovou a noradrenalinovou transmissi v potkaním hipokampu (Chernoloz et al., 2012).

I když preskripce antidepresiv nakonec opanovaly specifické inhibitory serotoninového transportéru (SSRI), přece jenom mají nepříjemné vedlejší účinky, například sexuální dysfunkce. Jednou z možností, jak jejich nežádoucí účinky minimalizovat, je snížit jejich inhibiční potenciál na serotoninovém transportéru (SERT) a naopak rozšířit mechanismus působení o jiné cíle v serotoninovém (případně jiném) systému. Takovým nízkopotentním inhibitorem SERT je trazodon, který je zároveň $5HT_{2A/2C}$ antagonistou a $5HT_{1A}$ parciálním agonistou. Jiným nízkopotentním inhibitorem SERT, jenž působí jako agonista na $5HT_{1A}$ a $5HT_{1B}$ receptorech a jako antagonist na $5HT_3$ a $5HT_7$ receptorech, je vortioxetin (Mørk et al., 2012; Mohr et al., 2014).

Serotonin a NMDA antagonismus

Před několika lety způsobilo velkou senzaci promptní antidepresivní působení a prolomení farmakorezistence injekce subanestetické dávky NMDA (N-methyl-D-aspartátový glutamatergní receptor) nekompetitivního antagonisty ketaminu, která rozpustila depresi během několika hodin (Berman et al., 2000). Nicméně po několika letech se ve světle tohoto objevu zdá, že mnohá klasická antidepresiva též vedou ke snížené funkci NMDA receptorů prostřednictvím svých monoaminergních vlastností, na což už počátkem 90. let upozornili Paul et al. (1994). Mechanismus antidepresivního působení ketaminu nedávno podrobně popsal v tomto časopise Šoš (2014).

Multifunkční psychofarmaka

Serotoninové působení je velice pestré. Tak $5HT_{1A}$ receptorový agonismus má anxiolytické a antidepresivní účinky, ale může působit nauzeu a závratě (Blier a Ward, 2003), zatímco $5HT_{2B/D}$ a $5HT_{2C}$ agonismus je spojen s váhovým přírůstkem (Lam et al., 2010; Halford a Harrold, 2012). $5HT_{2A}$ antagonismus může napomoci udržet spánek, zatímco $5HT_7$ antagonismus hraje roli v cirkadiálních rytmech a spánku. Antagonismus $5HT_3$ přispívá k lepší snášenlivosti preparátu, protože snižuje výskyt gastrointestinálních účinků a nauzei (Vanover a Davis, 2010; Bonaventure et al., 2007). Některé z těchto receptorových afinit a účinků vykazují rovněž atypická antipsychotika, jež také mohou vykazovat $5HT_{2A/C}$ antagonismus a $5HT_{1A}$ agonismus (např. aripiprazol) a některá skutečně byla úspěšně vyzkoušena jako přidavná léčba farmakorezistentní deprese.

Toto všechno možná vedlo Stephena Stahla (2009a,b) ke zdůraznění multifunkční povahy některých antidepresivních modalit a k vyslovení konceptu multifunkčních farmak, jež mají více než jeden rozhodující mechanismus účinku. Zatímco farmakodynamická pestrost, která vede k vedlejším a nežádoucím účinkům, souvisí s označením „nečisté látky“ (dirty drugs), v případě, že se násobný mechanismus účinku uplatní pozitivně, hovoří se o multifunkční látce. Stahl zavedl nový koncept multifunkčních látek ve svém článku v CNS Spectrum (Stahl, 2009a). Jako příklad uvedl antidepresivum doxepin, který je ve velmi malých dávkách selektivním, hypnoticky působícím H1 antagonistou a ve středních a vyšších dávkách multifunkčním antidepresivem (Stahl, 2008). Jako jiný příklad uvádí trazodon (viz Šulcová v tomto čísle

Psychiatrie), jenž je multifunkční modalitou v tom smyslu, že v malých dávkách působí hypnoticky a ve vysokých dávkách antidepresivně, což je dáno jeho různými vazebními vlastnostmi v různých dávkách (Stahl, 2009). Jinými slovy, trazodon působí v malých dávkách pouze cestou receptorů, ke kterým má vysoce potentní vazbu, zatímco teprve vyšší dávky zařadí do činnosti další farmakodynamické účinky, a tak vedou k multifunkcionalitě s namícháním různých farmakodynamických vlastností, jež tedy závisejí na podané dávce.

Trazodon je konkrétně poměrně slabým inhibitorem reuptake serotoninu (blokátorem SERT) a vedle parciálního 5HT_{1A} agonismu je jeho nejsilnější vazebná vlastnost antagonismus na 5HT_{2A/C} receptorech. Z těchto důvodů je někdy označován jako SARI (Serotonin Antagonist – Reuptake Inhibitor). Nicméně aby skutečně působil jako SARI, musí být podán v dávkách, která je 10–50× vyšší než ta, jež stačí k blokádě 5HT₂ receptorů. Někde mezi těmito dvěma extrémami jsou typy receptorů, k nimž se trazodon váže sice silněji než k SERT, avšak slaběji než k 5HT_{2A}. K nim patří $\alpha 1$ a H₁ receptory. Ve vysokých dávkách se může také uplatnit blokáda $\alpha 2$ a 5HT_{2C} receptoru. To může rovněž přispět k jeho antidepresivní účinnosti. Mimořádně antagonismus 5HT_{2C} je dnes sdílen několika typy antidepresiv včetně mirtazapinu, některých tricyklik a dokonce aktivního metabolitu quetiapinu, norquetiapinu (Millan, 2005). Z novějších antidepresiv je 5HT_{2C} antagonistou kromě jiných mechanismů účinku také agomelatin (Švestka a Mohr, 2010).

Silné antidepresivní působení trazodonu může být do jisté míry mitigováno jeho aktivním metabolitem meta-chloro-fenyl-piperazinem (mCPP). Tento metabolit má vysokou afinitu k řadě serotoninových receptorů (5HT_{2C} > 5HT₃ > 5HT_{2A} > 5HT_{1B} > 5HT_{1A} > 5HT_{1D}), na nichž působí jako agonista, čímž (v případě 5HT_{2A} a 5HT_{2C} receptorů) poněkud umenšuje příznivé působení mateřské molekuly. Tento drobný handicap je minimalizován tím, že v mozku dosahují hladiny mCPP ani ne 10% hladin mateřské molekuly. Čistým účinkem je tedy nakonec jasný antagonismus na 5HT_{2A} a 5HT_{2C} receptorech (Mihara et al., 2002). Multifunkční charakter trazodonu umožňuje dávkou diferencovat jeho vlastnosti od takových antidepresiv, jako jsou SSRI, případně tricyklická antidepresiva. Jestliže blokádou SERT zvýšíme serotonergní stimulaci na všech receptorových populacích (u člověka asi 14 subtypů serotoninových receptorů), dosáhneme sice antidepresivního účinku, zejména zásluhou agonismu na 5HT_{1A} receptorech, avšak současně serotoninový agonismus na některých jiných receptorech bývá bohužel příčinou četných vedlejších účinků, jež silní inhibitoři SERT vykazují (nevolnost, nechutenství, průjem, snížení sexuálního libida, zvětšení prsů u mužů, problémy s ejakulací, narušení spánkového rytmu, pocení a sucho v ústech). Mnohé z těchto receptorových populací se naštěstí často desenzitizují, přinejmenším u některých pacientů, takže k vedlejším a nežádoucím účinkům vzniká jakási tolerance. Jestliže za antidepresivní účinek k SSRI zodpovídá především agonismus na 5HT_{1A} receptorech, pak je důležité zdůraznit, že agonismus se týká jak presynaptických, tak postsynaptických receptorů, a lze hypoteticky předpokládat, že presynaptické 5HT_{1A} somatodendrické autoreceptory se při dlouhodobějším podávání SSRI desenzitizují, což vede k dalšímu zvýšení uvolnění serotoninu (Stahl, 2009a,b). Tato hypotéza předpokládá, že postsynaptické 5HT_{1A} receptory desenzitizace nepodléhají. Nicméně není vyloučeno, že k ní občas dochází, jelikož v klinice lze tu a tam zaznamenat ztrátu citlivosti vůči SSRI či SNRI v průběhu času. Čistý efekt SSRI, případně SNRI, tedy znamená, že zatímco antidepresivní

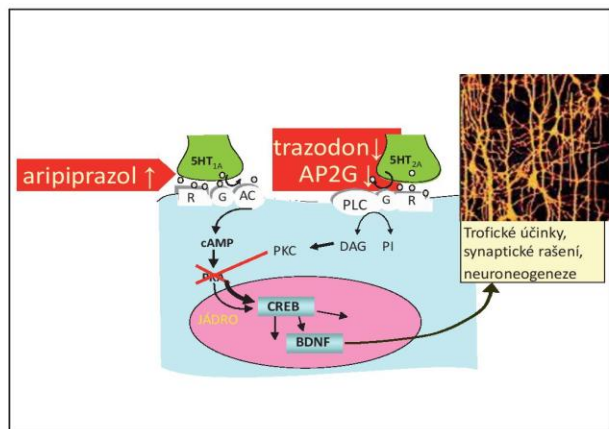
působení je zprostředkováno 5HT_{1A} receptory, vedlejší účinky jako insomnie, případně sexuální dysfunkce, jsou důsledkem stimulace 5HT_{2A} a 5HT_{2C} receptorů. Jestliže však je blokáda SERT kombinována zároveň s 5HT_{2A/C} inhibicí, mohou se nežádoucí účinky mitigovat. Zároveň se také může odstranit nespavost a úzkost, jež mohou být spojeny jak s depresí, tak teoreticky také s inhibicí SERT.

Trazodon bývá ovšem v malých dávkách užíván také čistě jako hypnotikum. Pro to, že za hypnotickými účinky trazodonu lze spatřovat jeho inhibici 5HT_{2A} receptoru, svědčí to, že podobné účinky má selektivní 5HT_{2A} antagonist eplivanserin (Griebel et al., 2013; Monti, 2010). Jenže eplivanserin nemá tak mohutný účinek na nástup spánku jako trazodon, jenž ovšem musí být podán v dávkách vyšších (mezi 25 a 100 mg) než jaké stačí k nasycení 5HT_{2A} receptorů (což je asi 10 mg). A to jsou právě dávky, při jakých již dochází i k blokádě $\alpha 1$ adrenergických receptorů a H₁ histaminových receptorů. Zdá se, že antagonismus na $\alpha 1$, 5HT_{2A} a H₁ receptorech se vzájemně potencuje (Shigemoto et al., 2004). Z uvedeného vyplývá, že až donedávna se trazodon vinou výrazného hypnotického působení nemohl příliš uplatňovat jako plnohodnotné antidepresivum ve vysokých dávkách. Jeho pomalu uvolňující formule však může nyní příznivým ovlivněním farmakokinetiky denní ospalost minimalizovat (Ghanbari et al., 2010) a šanci na využití tohoto léku v čistě antidepresivní indikaci výrazně zvýšit.

Farmakodynamika trazodonu a jeho různé disociační konstanty ke klíčovým receptorovým populacím tedy vysvětlují, proč jeho klinický efekt tolik závisí na dávce. I když SERT je asi z 50% blokovan už při hypnotických dávkách trazodonu, tato inhibice k antidepresivnímu účinku rozhodně nestačí. Zdá se totiž, že antidepresiva typu SSRI či SNRI musí být dávkována tak, aby SERT byl blokovan téměř kompletně (Stahl, 2008b).

Stahl spekuluje, že působením SSRI dochází v prefrontální kůře ke zvýšenému výdeji serotoninu, jenž má však na postsynaptických 5HT_{1A} a 5HT_{2A} receptorech opačnou funkci: cestou 5HT_{1A} receptorů pyramidální neurony v prefrontálním kortexu inhibuje, avšak tytéž neurony působením na 5HT_{2A} receptorech excituje. Poměr mezi těmito dvěma účinky určuje, zda celkový výsledek bude excitace nebo inhibice pyramidálních neuronů. Stahl se domnívá, že terapeutické působení serotonergních antidepresiv souvisí s redukcí aktivity příliš nabuzených pyramidálních neuronů u deprese, a tak antidepresiva mohou působit tím, že tyto pyramidální buňky inhibují, a tak redukují následné uvolnění glutamátu. O roli glutamátu a o mechanismu účinku ketaminu viz podrobně Šoš (2014). Kdyby tato spekulace odpovídala skutečnosti, pak přidáním blokády 5HT_{2A} receptoru k serotonergnímu účinku by tento mechanismus ještě dále posílilo.

Označení „multifunkční psychofarmaka“ možná není nejšťastnější, neboť je velmi široké. Multifunkčnost je v psychofarmakologii častá, např. MARTA či SDA antipsychotika mají také více než jeden mechanismus účinku. Dokonce i poměrně selektivní antagonist D2 receptorů, jako je amisulprid, má rozdílné účinky v závislosti na dávce. Obdobně by do této skupiny patřila duální antidepresiva (venlafaxin, duloxetin, milnacipram, anafranil a bupropion) a tricyklická antidepresiva či selegilin (MAOI B i A). Podle Nbnomenklatury by sem patřil třeba i rivastigmin, jenž blokuje jak acetylcholinesterázu, tak butyrylacetylcholinesterázu. Podobně nalmefen, který blokuje μ a delta opioidní receptory a parciálně agonizuje κ receptory. Dá se říci, že multifunkční farmakologické působení je spíše pravidlem než výjimkou. Nbnomenklatura používá pro trazodon označení SmM (serotoninové multimodální působení), což je možná přiléhavější označení (Zohar et al., 2014).



Obrázek 1: „Cross-talk“ 5HT_{1A} a 5HT_{2A} receptorů a genomické účinky antidepresiv a některých antipsychotik. Intracelulární propagace 5HT_{2A} signálu vede normálně k blokadě proteinkinázy A, a tedy k inhibici neurotrofního signálu zprostředkovaného cestou 5HT_{1A} receptor (R) – převaděč (G-protein) – zesilovač (AC, adenylylcykláza) – druhý posel (cAMP) – proteinkináza A (PKA) – cAMP response element binding protein (CREB) – exprese genu pro nervový růstový faktor Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) – synaptogeneze. Blokadou 5HT_{2A} receptoru se tedy neurotrofní účinky zprostředkované cestou 5HT_{1A} výrazně posílí. PLC = fosfolipáza C; DAG = diacylglycerol; PKC = proteinkináza C; PI = fosfatidylinositol; AP2G = antipsychotika druhé generace. 5HT_{2A} receptor blokuje např. trazodon, eplivanserin, norquetiapin a další AP2G, z nichž např. aripiprazol ještě navíc stimuluje 5HT_{1A} receptory.

rovnováhy mezi signálem zprostředkovaným 5HT_{1A} receptory, jenž má cestou exprese genu pro nervový růstový faktor BDNF jasně neurotrofní účinky (synaptické košetění, sprouting), a inhibicí této cesty signálem z 5HT_{2A} receptorů, lze také vysvětlit antidepresivní působení blokády 5HT_{2A} receptorů jak antidepresivy typu agomelatinu či trazodonu, tak některými atypickými antipsychotiky, z nichž např. aripiprazol navíc ještě částečně agonizuje 5HT_{1A} receptory (Stark et al., 2007); (obrázek 1).

Závěr

Lze tedy shrnout, že multimodální antidepresiva mají díky rozličným afinitám k různým receptorovým podtypům různé farmakodynamické účinky v závislosti na dávce. Na receptorové a molekulární úrovni lze také najít společné jmenovatele působení některých antidepresiv a antipsychotik, jež se tak ve svém antidepresivním působení mohou potencovat.

Tato publikace vznikla v rámci projektu „Národní ústav duševního zdraví (NUDZ)“, registrační číslo ED2.1.00/03.00/0078.

prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPSych.
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748
250 67 Klecany
e-mail: www.boschl.cz

Dopamin a noradrenalin

Blokáda 5HT_{2A/2C} může zprostředkovávat antidepresivní účinek také tím, že vede ke zvýšení dopaminu a noradrenalinu v prefrontální kůře (Millan, 2009; Stahl, 2008b; Millan, 2005; DiMatteo et al., 2001). Toto by mohlo částečně vysvětlovat antidepresivní působení některých atypických antipsychotik (např. quetiapinu cestou jeho aktivního metabolitu norquetiapinu), jež mají 5HT_{2A} antagonistické vlastnosti, podobně jako agomelatin. Serotoninové 2A a 2C receptory normálně regulují výdej dopaminu a noradrenalinu v kůře cestou inhibičních GABAergních interneuronů. Jestliže je tato inhibice zablokována, dojde v prefrontální kůře k uvolnění dopaminu a noradrenalinu. To by mohlo vysvětlovat, proč k antidepresivnímu účinku může stačit 5HT_{2A/2C} blokáda a zejména to, proč tato blokáda posiluje efekt inhibice serotoninového transportéru. Ačkoliv pro to, že by přidání 5HT_{2A} antagonistů nějak potencovalo antidepresivní účinky SSRI, nejsou žádné přímé důkazy v klinice, přece jenom se zdá, že atypická antipsychotika, jež vykazují antagonistické působení na 5HT_{2A} receptorech, mohou u některých depresivních pacientů potencovat antidepresivní účinky SSRI či SNRI, zejména u farmakorezistentních jedinců (Nelson a Papakostas, 2009).

Intracelulární cross-talk

O bilanci mezi agonistickým působením na 5HT_{1A} receptorech a 5HT_{2A} receptorech můžeme uvažovat také na úrovni vzájemného antagonismu intracelulárních postsynaptických drah, navázaných na tyto receptory (cross-talk). Narušením

LITERATURA

- Alpert JE, Franznick DA, Hollander SB, Fava M. Gepirone extended-release treatment of anxious depression: evidence from a retrospective subgroup analysis in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2004 Aug;65(8):1069-75.
- Blier P, de Montigny C. Electrophysiological investigations on the effect of repeated zimelidine administration on serotonergic neurotransmission in the rat. *J Neurosci*, 1983;3:1270-1278.
- Blier P, de Montigny C, Chaput Y. Modification of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 1987;7 (Suppl):24-35.
- Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry*, 2003; 53(3):193-203.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 2000;47(4):351-354.
- Bonaventure P, Kelly L, Aluisio L et al. Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5-HT)₇ receptors enhances 5-HT transmission, antidepressant-like behavior, and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007;321(2):690-698.
- Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 1963;20:140-144.
- Chaput Y, de Montigny C, Blier P. Presynaptic and postsynaptic modifications of the serotonin system by long-term administration of antidepressant treatments: an in vivo electrophysiologic study in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 1991;5:219-229.
- Chernoloz O, El Mansari M, Blier P. Effects of sustained administration of quetiapine alone and in combination with a serotonin reuptake inhibitor on norepinephrine and serotonin transmission. *Neuropsychopharmacology*, 2012;37:1717-1728.

- Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*, 2014;311(16):1670-1683
- Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Pharmacol*, 1967;113:1237-1264.
- Di Matteo V, De Blasi A, Di Giulio C, Esposito E. Role of 5HT_{2C} receptors in the control of central dopamine function. *Trends Pharmacol Sci*, 2001;22:229-232.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A Molecular and Cellular Theory of Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1997;54:597-606.
- Efficacy and Safety of Eplivanserin Treatment for Sleep Maintenance Insomnia Followed by Optional Extension up to 1 Year (EPLILONG). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00253903>.
- Feighner JP, Meredith CH, Stern WC, Hendrickson G, Miller LL. A double-blind study of bupropion and placebo in depression. *Am J Psychiatry*, 1984 Apr;141(4):525-529.
- Ghanbari R, El Mansari M, Blier P. Sustained administration of trazodone enhances serotonergic neurotransmission: in vivo electrophysiological study in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010;305:197-206.
- Griebel G, Beeské S, Jacquet A, Laufrais C, Alonso R, Decobert M, Avenet P, Françon D. Further evidence for the sleep-promoting effects of 5-HT_{2A} receptor antagonists and demonstration of synergistic effects with the hypnotic, zolpidem in rats. *Neuropharmacology*, 2013;70:19-26.
- Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT_{1A} receptors. *J Neurosci*, 1998;18 (23):10150-10156.
- Halford JC, Harrold JA. 5-HT (2C) receptor agonists and the control of appetite. *Handbook Exp Pharmacol*, 2012;209(209):349-356.
- Lam DD, Garfield AS, Marston OJ, et al. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010;97 (1):84-91.
- Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, Pini S, Rucci P, Houck PR, Gemignani A, Battistini G, Bassi A, Abelli M, Cassano GB. Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. *Bipolar Disord*, 2002 Oct;4(5):307-314.
- Mihara, K, Yasui-Furukori N, Kondo T et al. Relationship between plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine, and its clinical effect in depressed patients. *Ther Drug Monit*, 2002;24:563-566.
- 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;60:441-460.
- 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;60:441-460.
- Millan, MJ. Dual and triple acting agents for treating core and comorbid symptoms of major depression: novel concept, new drugs. *Neurotherapeutics*, 2009;6:53-77.
- Mohr P, Anders M, Masopust J. Vortioxetin v léčbě depresivní poruchy a možnosti zlepšení kognitivních funkcí. *Psychiatrie*, 2014; 18(4):206-211.
- Monti JM. Serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonists in the treatment of insomnia: present status and future prospects. *Drugs Today (Barc)*, 2010; 46(3):183-93.
- Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, Zhong H, Lassen AB, Miller S, Westrich L, Boyle NJ, Sánchez C, Fischer CW, Liebenberg N, Wegener G, Bundgaard C, Hogg S, Bang-Andersen B, Stensbøl TB. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012;340(3):666-675.
- Mocaër E, Delalleau B, Boyer PA, de Bodinat C. Comment développer un antidépresseur au mécanisme d'action innovant : l'exemple de l'agomélatine. *Med Sci (Paris)*, 2005;21(10):888-93.
- Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*, 2009;166(9):980-991.
- Paul IA, Nowak G, Layer RT, Popik P, Skolnick P. Adaptation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994;269(1):95-102.
- Sapolski. A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *J Neurosci*, 1985;5(5):1228-1232.
- Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, Levitt RJ, Brullé C, Bouchard S, Rozova A. Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Psychiatry (Edgmont)*, 2009;6 (5):20-33.
- Shigemoto Y, Fujii Y, Shinomiya K, Kamei C. Participation of histaminergic H1 and noradrenergic alpha 1 receptors in orexin A-induced wakefulness in rats. *Brain Res*, 2004;1023:121-125.
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supportive evidence. *Am J Psychiatr*, 1965;122:509-522.
- Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*, 1990;26(2):191-196.
- Stahl SM. Multifunctional Drugs: A Novel Concept for Psychopharmacology. *CNS Spectr*, 2009a;14:71-73.
- Stahl SM. Selective Histamine H1 Antagonism: Novel Hypnotic and Pharmacologic Actions Challenge Classical Notions of Antihistamines. *CNS Spectr*, 2008a;13:1027-1038.
- Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press, 2008b.
- Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*, 2009b;14 (10):536-46.
- Stark AD, Jordan S, Allers KA, Bertekap RL, Chen R, Mistry Kannan T, Molski TF, Yocca FD, Sharp T, Kikuchi T, Burris KD. Interaction of the novel antipsychotic aripiprazole with 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors: functional receptor-binding and in vivo electrophysiological studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007;190(3):373-82.
- Sulser F, Vetulani J, Mobley PL. Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem Pharmacol*, 1978;27:257-261.
- Sulser F. Deamplification of noradrenergic signal transfer by antidepressants: a unified catecholamine serotonin hypothesis of affective disorders. *Psychopharmacol Bull*, 1983;9 (3):300-304.
- Šoš P. Ketamin v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie*, 2014;18 (4):193-205.
- Šulcová A. Multimodální farmakologické působení trazodonu. *Psychiatrie*, 2015;19(1):49-52.
- Švestka J. Zastavil se vývoj nových psychofarmak? Část II – antidepressiva. *Psychiatrie*, 2014;18(2):98-105.
- Švestka J, Mohr P. Agomelatin – antidepressivum s novým mechanismem působení. *Psychiatrie*, 2010;14(2):98-108.
- Vanover KE, Davis RE. Role of 5-HT_{2A} receptor antagonists in the treatment of insomnia. *Nat Sci Sleep*, 2010;2:139-150.
- Van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the action of neuroleptic drugs. In: *Excerpta Medica International Congress Series No. 129 Proceedings of The Vth International Congress of The Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*, Washington, 1966;28-31:321-329.
- Vetulani J, Sulser F. Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP generating system in limbic forebrain. *Nature*, 1975;257:495.
- Wakeling A. Efficacy and side effects of mianserin, a tetracyclic antidepressant. *Postgrad Med J*, 1983;59 (690):229-231.
- Zohar J, Nutt DJ, Kupfer DJ, Moller H-J, Yamawaki S, Spedding M, Stahl SM. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *European Neuropsychopharmacology*, 2014; 24:1005-1014.