

Мультимодальный механизм действия препарата маритупирдин и спектр потенциальных клинических эффектов

Современная терапия психических расстройств. —
2026. — № 2. — С. 75–84.
DOI: 10.48612/psyph/enbu-rbm4-r5bu

Е.А. Смолярчук¹, А.В. Иващенко², А.А. Иващенко³, И.А. Иващенко⁴, Е.С. Мосолова⁵

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² КемДив Инк. (ChemDiv Inc.), Сан-Диего, США

³ НП ЦВТ «ХимРар», Химки, Московская область, Россия

⁴ ООО «Авинейро», Москва, Россия

⁵ Клиника психиатрии и психотерапии «Майндсет», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Несмотря на широкий арсенал доступных средств, значительная часть пациентов с тревожными расстройствами не достигает ремиссии или плохо переносит стандартную терапию, что обуславливает потребность в новых препаратах с анксиолитическим эффектом с иными механизмами действия. В связи с этим интерес представляет оригинальный отечественный мультитаргетный препарат маритупирдин, зарегистрированный в России для терапии генерализованного тревожного расстройства (ГТР). По фармакологическому профилю он преимущественно является антагонистом к 5-HT₇-рецептору (константа ингибирования $K_i = 153$ нМ) с дополнительным антагонистическим воздействием на серотониновые (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), адренергические (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) и гистаминовые H₁-рецепторы. В обзоре рассмотрен вероятный механизм действия препарата через призму его рецепторного профиля и спектр потенциальных клинических эффектов. В экспериментальных моделях и первых фазах клинического изучения препарат обнаружил анксиолитические, антидепрессивные и прокогнитивные свойства при низком риске ряда нежелательных явлений, характерных для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, являющихся первой линии в терапии тревожных и депрессивных расстройств. Вместе с тем, за исключением доказанного анксиолитического эффекта при ГТР, эти представления имеют преимущественно теоретический и дискуссионный характер и требуют дальнейшего подтверждения в крупных клинических и прямых сравнительных исследованиях с другими препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: маритупирдин, генерализованное тревожное расстройство, 5-HT₇-рецептор, мультитаргетный препарат, механизм действия

КОНТАКТЫ: Смолярчук Елена Анатольевна, smolyarchuk_e_a@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-2615-7167

Иващенко Александр Васильевич, av@chemdiv.com, ORCID: 0000-0002-9626-4822

Иващенко Андрей Александрович, ai@chemrar.ru, ORCID: 0000-0001-8479-0668

Иващенко Илья Андреевич, iai@chemrar.ru, ORCID: 0009-0004-4495-5308

Мосолова Екатерина Сергеевна, kata_mosolova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2324-2814

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Смолярчук Е.А., Иващенко А.В., Иващенко А.А., Иващенко И.А., Мосолова Е.С. Мультимодальный механизм действия препарата маритупирдин и спектр потенциальных клинических эффектов // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 2. — С. 75–84. — DOI: 10.48612/psyph/enbu-rbm4-r5bu

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: статья выполнена при поддержке ООО «Авинейро».

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: В ходе подготовки настоящей работы авторы использовали инструмент на основе генеративного искусственного интеллекта для проверки орфографии и грамматики, а также для технической подготовки иллюстраций. Все научные данные, их интерпретация и окончательный вид материалов проверены и отредактированы авторами, которые несут полную ответственность за содержание публикации.

Multimodal Mechanism of Action of Maritupirdine and the Spectrum of Its Potential Clinical Effects

E.A. Smolyarchuk¹, A.V. Ivashchenko², A.A. Ivashchenko³, I.A. Ivashchenko⁴, E.S. Mosolova⁵

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

² ChemDiv Inc., San Diego, USA

³ ChemRar High-Tech Center, Khimki, Moscow Region, Russia

⁴ OOO "Avineiro", Moscow, Russia

⁵ Mindset Clinic of Psychiatry and Psychotherapy, Moscow, Russia

SUMMARY

Despite the wide range of available agents, a substantial proportion of patients with anxiety disorders fail to achieve remission or tolerate standard therapy poorly, which creates a need for new agents with anxiolytic activity and alternative mechanisms of action. In this context, maritupirdine, an original multi-target drug registered in Russia for the treatment of generalized anxiety disorder (GAD), is of particular interest. Pharmacologically, it acts predominantly as an antagonist of the 5-HT₇ receptor (inhibition constant $K_i = 153$ pM), with additional antagonistic activity to serotonergic (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), adrenergic (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}), and histamine H₁ receptors. This review discusses the drug's probable mechanism of action through its receptor profile and the spectrum of its potential clinical effects. In experimental models and early-phase clinical studies, the drug has demonstrated anxiolytic, antidepressant, and procognitive properties with a low risk of adverse effects typical of selective serotonin reuptake inhibitors and selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, which are first-line agents in the treatment of anxiety and depressive disorders. At the same time, it should be emphasized that, except for the established anxiolytic effect in GAD, these considerations remain largely theoretical and debatable and require further confirmation in large clinical trials and direct comparative studies with other medications.

KEYWORDS: maritupirdine, generalized anxiety disorder, 5-HT₇ receptor, multi-target drug, mechanism of action

CONTACTS: Smolyarchuk Elena Anatolyevna, smolyarchuk_e_a@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-2615-7167

Ivashchenko Alexander Vasilyevich, av@chemdiv.com, ORCID: 0000-0002-9626-4822

Ivashchenko Andrey Aleksandrovich, ai@chemrar.ru, ORCID: 0000-0001-8479-0668

Ivashchenko Ilya Andreevich, iai@chemrar.ru, ORCID: 0009-0004-4495-5308

Mosolova Ekaterina Sergeevna, kata_mosolova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2324-2814

CITATION: Smolyarchuk E.A., Ivashchenko A.V., Ivashchenko A.A., Ivashchenko I.A., Mosolova E.S. Multimodal mechanism of action of maritupirdine and the spectrum of its potential clinical effects // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2026. – No. 2 – Pp. 75–84. – DOI: 10.48612/psyph/enbu-rbm4-r5bu [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: the article was supported by Avineuro LLC.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES: During the preparation of this work, the authors used a generative artificial intelligence tool to check spelling and grammar, as well as for the technical preparation of illustrations. All scientific data, their interpretation, and the final form of the materials were reviewed and edited by the authors, who take full responsibility for the content of the publication.

Введение

Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 году тревожными расстройствами страдали около 359 миллионов человек, что делает тревожные расстройства одними из самых распространенных психических расстройств в мире [1]. Они же занимают одно из ведущих мест среди причин нетрудоспособности [2] и сопряжены с большим экономическим бременем [3–5]. Несмотря на широкий арсенал доступных средств и высокую осведомленность о подобных состояниях, с 1990 года глобальное бремя этих расстройств не снижается [3] и значительная часть пациентов по-прежнему остается без адекватной терапии и помощи [5]. Несмотря на высокую распространенность и значительное бремя тревожных расстройств, разработке новых препаратов для их терапии в последние годы уделяется заметно меньше внимания, чем средствам для лечения депрессии и шизофрении [6].

К первой линии фармакотерапии тревожных расстройств как в зарубежных, так и в отечественных клинических рекомендациях в настоящее время относятся препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

и норадреналина (СИОЗСН), эффективность которых при генерализованном тревожном расстройстве (ГТР) подтверждена данными метаанализов крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [7–9]. Однако их применение часто сопряжено с рядом существенных ограничений. Во-первых, отчетливое противотревожное и антидепрессивное действие большинства СИОЗС и СИОЗСН развивается лишь к 4–6-й неделе лечения, а иногда и позже [6, 8]. Во-вторых, в начале терапии нередко наблюдается парадоксальное усиление тревоги, способное снижать приверженность терапии в самом начале лечения [10]. В-третьих, многие пациенты прекращают прием препаратов из-за нежелательных явлений, особенно выраженных в начале приема, таких как тошнота, запоры, сексуальная дисфункция, нарушения сна и ряд других [7, 11]. Кроме того, значительная часть пациентов оказывается резистентной к терапии антидепрессантами [12].

В качестве альтернативы антидепрессантам, преимущественно на втором этапе терапии, применяется прегабалин, лиганд $\alpha_2\delta$ -субъединицы потенциалзависимых кальциевых каналов, снижающий высвобождение возбуждающих нейромедиаторов. Данный препарат обладает доказанной эффективностью при ГТР с быстрым началом действия, однако его применение ограничивается такими нежелательными

явлениями, как седация и головокружение, а также риском злоупотребления с развитием зависимости [8, 13, 14]. Отдельную группу препаратов с выраженным и быстрым анксиолитическим эффектом составляют бензодиазепины. Несмотря на быстрый противотревожный эффект, они применяются лишь кратковременно для купирования выраженной тревоги на начальном этапе, поскольку их длительное применение сопряжено с риском повышения толерантности, развития зависимости, поведенческой токсичности и синдрома отмены [8, 15].

Упомянутые выше ограничения имеющегося в нашем распоряжении арсенала анксиолитических средств стимулировали поиск молекул, одновременно воздействующих на несколько рецепторных систем, вовлеченных в регуляцию тревоги и обладающих иным рецепторным профилем и механизмом действия. Эффективность в отношении лечения тревожных расстройств уже была показана для ряда полимодальных антидепрессантов с мультирецепторным механизмом действия. К ним, например, относится мirtазапин, норадренергический и серотонинергический антидепрессант, который усиливает норадренергическую и серотонинергическую передачу за счет блокады пресинаптических α_2 -адренорецепторов и α_2 -гетерорецепторов, а также блокирует рецепторы 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ и H₁ [16, 17]. Сходными свойствами обладает агомелатин, агонист мелатониновых MT₁/MT₂-рецепторов и антагонист 5-HT_{2C}-рецепторов [18, 19]. Анксиолитический эффект показан также для буспирона, частичного агониста 5-HT_{1A}-рецепторов [20]. Кроме того, при тревожных и депрессивных расстройствах применяются атипичные антипсихотики с мультирецепторным профилем, например кветиапин [9]. Накопленный опыт показывает, что препараты с мультитаргетным механизмом действия могут служить альтернативой, в том числе для пациентов, которым средства первой линии не подошли из-за плохой переносимости или недостаточной эффективности.

В этом ряду заслуживает внимания отечественный препарат маритупирдин (Авиандр®), зарегистрированный в Российской Федерации в 2023 году [21]. По химической структуре он относится к производным гидрированного γ -карболина (а именно гидрохлорид 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола), по фармакологическому профилю является мультитаргетным рецепторным антагонистом, действие которого обусловлено блокадой серотониновых (5-HT₇, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), адренергических (α_2A , α_2B , α_2C) и гистаминовых (H₁) рецепторов [21]. Его эффективность и безопасность при ГТР были изучены в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [22]. С учетом необычного рецепторного профиля препарата и его отличий от стандартной анксиолитической терапии представляет интерес обсуждение механизма действия маритупирдина и спектра связанных с ним клинических эффектов, чему посвящен настоящий нарративный обзор.

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, eLIBRARY и Google Scholar без ограничения по дате публикации, по следующим ключевым словам:

маритупирдин, AVN-101, Авиандр, 5-HT₇, генерализованное тревожное расстройство, *maritupirdine*, 5-HT₇ receptor antagonist, *generalized anxiety disorder*. Дополнительно анализировались ссылки из найденных публикаций. Включались оригинальные исследования (клинические и доклинические), обзоры и клинические рекомендации, релевантные механизму действия и клиническим эффектам препарата. Отбор источников осуществлялся авторами на основании их соответствия теме.

Механизм действия препарата

Маритупирдин был разработан в качестве терапевтического средства, воздействующего на несколько мишеней, вовлеченных в регуляцию тревоги, настроения и когнитивных функций. Его действие реализуется через блокаду серотониновых рецепторов 5-HT₇, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} и 5-HT₆, адренергических рецепторов α_2A , α_2B и α_2C , а также гистаминовых H₁-рецепторов. При этом препарат не обладает собственной агонистической активностью в отношении изученных мишеней. Сродство к отдельным рецепторам, отражаемое константой ингибирования K_i (чем она ниже, тем прочнее связывание), неодинаково (рис. 1). Следует, однако, оговориться, что значения K_i зависят от используемой системы тестирования *in vitro* и могут не отражать в полной мере профиль препарата *in vivo*. Реальную же занятость рецепторов в мозге позволяют оценить исследования

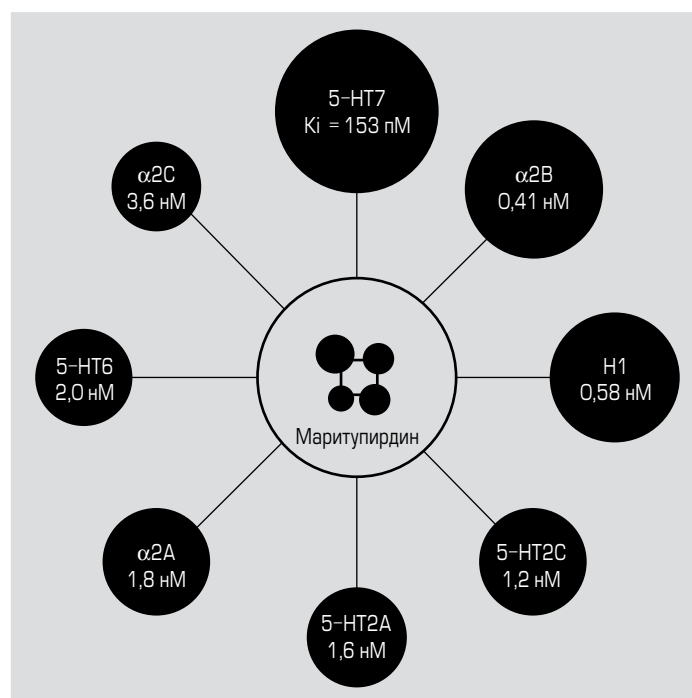


Рисунок 1. Основные мишени рецепторного связывания маритупирдина

Figure 1. Main receptor binding targets of maritupirdine

Примечание. Размер круга условно отражает относительную аффинность к рецептору (по константе ингибирования K_i): чем больше круг, тем выше сродство.

Note. The size of each circle conventionally reflects the relative affinity for the receptor (based on the inhibition constant, K_i): the larger the circle, the higher the affinity.

с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Поэтому приводимые далее значения K_i следует рассматривать как ориентировочную характеристику рецепторного профиля и интерпретировать с осторожностью. Ведущей мишенью служит рецептор 5-HT₇, к которому маритупирдин проявляет аффинность в пикомолярном диапазоне ($K_i = 153$ пМ), что на порядок выше, чем к остальным рецепторам. Сродство к 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} и 5-HT₆ находится в низком нанолярном диапазоне ($K_i = 1,2\text{--}2,0$ нМ), к адренергическим α_2 -рецепторам — в диапазоне 0,41–3,6 нМ, к H₁-рецептору — 0,58 нМ. Помимо перечисленных мишеней маритупирдин обладает слабым сродством к ряду других серотониновых рецепторов, включая 5-HT_{2B} ($K_i = 10,6$ нМ), 5-HT_{5A} ($K_i = 20,8$ нМ) и 5-HT_{1A} ($K_i > 30$ нМ), связывание с которыми, однако, на один-два порядка слабее. Такой профиль позволяет рассматривать маритупирдин в первую очередь как высокоаффинный антагонист 5-HT₇-рецепторов с дополнительным мультирецепторным компонентом [21].

Антагонизм к 5-HT₇-серотониновым рецепторам

Рецептор 5-HT₇ является ведущей мишенью маритупирдина и в последние годы одним из наиболее обсуждаемых в психофармакологии тревоги и депрессии [23]. Рецептор широко представлен в коре головного мозга, гиппокампе, таламусе и гипоталамусе и участвует в регуляции настроения, сна, обучения и памяти, реакции на стресс, судорожной активности и циркадианных ритмов [24]. Рецептор сопряжен с G-белком: при его активации стимули-

руется аденилатциклаза и повышается уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что опосредованно изменяет высвобождение глутамата, ГАМК и дофамина и модулирует процессы нейропластичности [23, 24]. Некоторые антидепрессанты и атипичные антипсихотики обладают высокой блокирующей аффинностью к этому рецептору. В частности, вортиоксетин и луразидон улучшали когнитивные функции у пациентов с депрессией [25] и шизофренией [26] соответственно. При этом сродство к 5-HT₇-рецептору у маритупирдина в 3 раза выше, чем у луразидона ($K_i = 0,5$ нМ) [27] и более чем в 100 раз выше, чем у вортиоксетина ($K_i = 19$ нМ) [28]. Доклинические исследования также указывают на потенциал антагонистов 5-HT₇-рецепторов в лечении тревожных расстройств [29], однако эти данные были получены у животных и требуют осторожной интерпретации. Позднее анксиолитический эффект был подтвержден в РКИ и в отношении маритупирдина [22], хотя остается не вполне ясным, связан ли он напрямую с антагонизмом к 5-HT₇-рецептору.

Терапевтический эффект подобных препаратов при тревожных и депрессивных расстройствах, предположительно, связан с антагонизмом к 5-HT₇-рецепторам в дорзальном ядре шва, который является ключевым источником восходящих серотонинергических проекций [30]. В экспериментальных работах 5-HT₇-рецепторы оказывают тормозное влияние на активность серотониновых нейронов этого ядра, по-видимому, опосредованно через ГАМК- и глутаматергические интернейроны. Блокада 5-HT₇ в итоге приводит к усилению серотонинергической передачи в проекционных зонах (рис. 2) [31].

Отдельного внимания заслуживает механизм, объясняющий более быстрое наступление эффекта

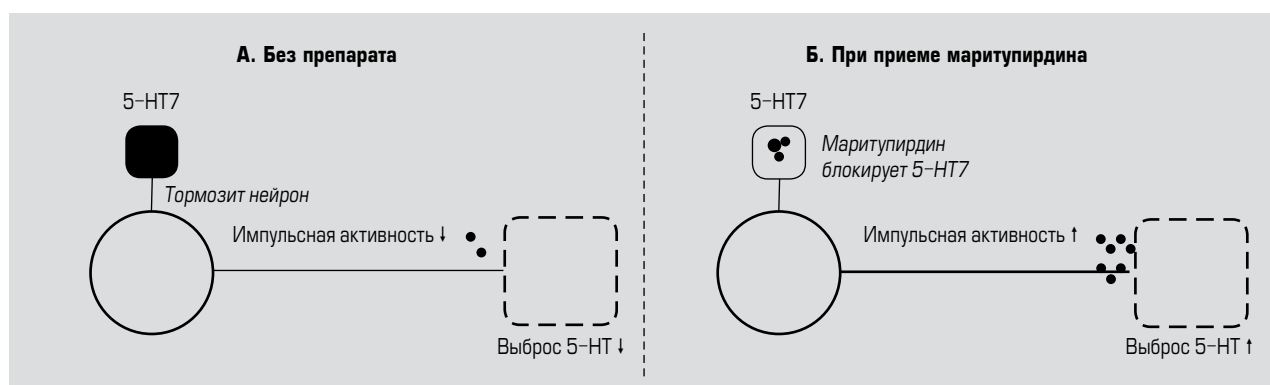


Рисунок 2. Потенциальный механизм действия маритупирдина при тревожных и депрессивных расстройствах: блокада 5-HT₇-рецепторов в дорзальном ядре шва

Figure 2. Potential mechanism of action of maritupiridine in anxiety and depressive disorders: blockade of 5-HT₇ receptors in the dorsal raphe nucleus

Примечания. Слева (без препарата): серотониновые нейроны дорзального ядра шва с рецепторами 5-HT₇, которые оказывают постоянное тормозящее влияние. Нейрон разряжается редко, и в проекционные зоны (кору, гиппокамп) поступает мало серотонина. Справа (при приеме маритупирдина): молекула препарата блокирует 5-HT₇ рецептор, тормозящее влияние снимается, импульсная активность нейрона возрастает, и выброс серотонина в проекционные зоны усиливается. С этим усилением серотонинергической нейротрансмиссии могут быть связаны анксиолитический и потенциальный антидепрессивный эффекты препарата.

Notes. Left (without the medication): serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus bearing 5-HT₇ receptors, which exert a constant inhibitory influence. The neuron fires infrequently, and little serotonin reaches the projection areas (cortex, hippocampus). Right (with maritupiridine): the drug molecule blocks the 5-HT₇ receptor, the inhibitory influence is removed, the neuron's firing activity increases, and serotonin release into the projection areas is enhanced. This enhancement of serotonergic neurotransmission may be associated with the anxiolytic and potential antidepressant effects of the drug.

препарата. СИОЗС не воздействуют на 5-HT7-рецептор напрямую: снижение его тормозного влияния возникает как вторичный, отсроченный феномен за счет постепенной десенситизации рецепторов и уменьшения их числа в ответ на длительное повышение уровня серотонина. Развитие этой белковой перестройки занимает, как правило, около 4–6 недель. Прямой антагонист 5-HT7-рецепторов устраняет тормозное влияние рецептора сразу, не требуя длительной адаптации рецепторного аппарата, в связи с чем возможно более быстрое наступление эффекта. Это же подтверждалось в одной из экспериментальных работ. У крыс селективный антагонист 5-HT7-рецепторов SB-269970 устранял анксиогенный эффект флуоксетина и оказывал самостоятельное антидепрессивно-подобное действие [31].

С этой гипотезой согласуются и результаты РКИ, в которых анксиолитический эффект маритупирдина отмечался уже на 2-й неделе лечения ГТР, что раньше, чем обычное действие СИОЗС и СИОЗСН [22]. Следует, однако, подчеркнуть, что прямого сравнительного исследования с препаратами этих групп не проводилось, поэтому вывод о более раннем начале действия носит скорее косвенный характер. Не получено пока и прямого клинического подтверждения роли блокады 5-HT7-рецепторов. Единственный высокоселективный антагонист этого рецептора, дошедший до клинического исследования при депрессии у человека (JNJ-18038683), значимого антидепрессивного эффекта при сравнении с плацебо не показал [32]. Впрочем, в том же исследовании его не продемонстрировал и эсциталопрам. Прямых клинических исследований о роли селективной блокады 5-HT7 именно в анксиолитическом эффекте пока не проводилось. Таким образом, роль антагонистического воздействия на 5-HT7-рецепторы в развитии анксиолитического эффекта требует дальнейшего изучения и подтверждения в новых тщательно спланированных экспериментальных исследованиях.

Антагонизм к другим рецепторам серотонина

Воздействие на рецепторы 5-HT2A и 5-HT2C расширяет спектр действия препарата. Эти рецепторы широко представлены в структурах, участвующих в регуляции настроения, тревоги и сна. 5-HT2C-рецепторы экспрессируются в коре головного мозга, лимбических областях, миндалине, гиппокампе, стриатуме, прилежащем ядре и гипоталамусе, 5-HT2A же расположены преимущественно во фронтальной коре и неокортексе [33]. Блокаду 5-HT2C-рецепторов связывают с усилением дофамин- и норадренергической передачи, что может вносить дополнительный вклад в анксиолитический и антидепрессивный эффект. Через этот же механизм действует ряд хорошо зарекомендовавших себя при тревоге и депрессии препаратов, включая трициклические антидепрессанты, мirtазапин и агомелатин [34–36].

С антагонизмом 5-HT2C также связывают благоприятное влияние на структуру сна благодаря их

расположению в супрахиазматическом ядре гипоталамуса. Этот механизм рассматривается как один из задействованных в нормализации сна у агомелатина, хотя его основной хронобиотический эффект обеспечивается агонизмом к мелатониновым рецепторам MT1/MT2, которым маритупирдин не обладает [36, 37]. Антагонизм 5-HT2A традиционно ассоциируют со снижением тревоги, а в сочетании с блокадой D2-рецепторов — с атипичным антипсихотическим действием без чрезмерной дофаминовой блокады экстрапирамидной (стриарной) системы [36]. Существенно, что по силе сродства к этим мишеням ($K_i \approx 1,2$ нМ для 5-HT2C и $\approx 1,6$ нМ для 5-HT2A [21]) маритупирдин не уступает признанным антагонистам 5-HT2-рецепторов, а нередко и превосходит их. К примеру, сродство мirtазапина к 5-HT2A-рецептору составляет около 7,3 нМ [38], а агомелатина к 5-HT2C-рецептору — порядка 708 нМ [35]. Начальное усиление тревоги при приеме СИОЗС связывают с резким повышением серотониновой передачи в первые недели терапии, влияющим на постсинаптические рецепторы, до их десенситизации [39]. Поскольку маритупирдин эти рецепторы блокирует, а не стимулирует, можно предположить, что подобный эффект для него нехарактерен; это согласуется с отсутствием начального усиления тревоги в клиническом исследовании [22]. Однако причинная связь именно с блокадой 5-HT2-рецепторов однозначно не установлена.

Рецептор 5-HT6 относится к постсинаптическим рецепторам, которые могут играть ключевую роль в регуляции высвобождения ацетилхолина. Он экспрессируется преимущественно в стриатуме и гиппокампе и рассматривается как потенциальная мишень для улучшения когнитивных функций при болезни Альцгеймера и шизофрении. Доклинические исследования показали, что антагонисты 5-HT6 улучшают когнитивные функции. Рецептор взаимодействует с рядом внутриклеточных белков, важных для поддержания синаптической пластичности, обучения и памяти, в частности с киназами mTOR и Fyn, нейрофибрином и белком GPRIN1 [40]. Блокада этого рецептора может вносить вклад в прокогнитивные эффекты препарата, которые являются потенциально важным свойством при тревожных расстройствах, сопровождающихся нарушениями концентрации внимания и памяти, однако наличие такого эффекта также требует подтверждения в клинических исследованиях.

Антагонизм к адренергическим рецепторам

Блокада пресинаптических $\alpha 2A$ - и $\alpha 2C$ -адренорецепторов снимает тормозную обратную связь, ограничивающую высвобождение норадреналина, и тем самым усиливает норадренергическую передачу. Маритупирдин обладает наибольшим сродством к $\alpha 2B$ -рецептору, меньшим — к $\alpha 2A$ и $\alpha 2C$ (в порядке убывания аффинности), а также связывается с $\alpha 1B$ -, $\alpha 1A$ - и $\alpha 1D$ -рецепторами. В центральной нервной системе (ЦНС) $\alpha 2A$ - и $\alpha 2C$ -рецепторы экспрессируются преимущественно пресинаптически, тогда как $\alpha 2B$ -рецепторы локализованы постсинаптически [41].

Из-за отсутствия селективных антагонистов роль $\alpha 2B$ -рецепторов в поведенческих расстройствах пока неясна. $\alpha 2A$ - и $\alpha 2C$ -рецепторы участвуют в контроле физиологических функций ЦНС, модулируя цепь отрицательной обратной связи, которая регулирует высвобождение норадреналина. Предполагается, что $\alpha 2A$ - и $\alpha 2C$ -рецепторы дополняют друг друга в интеграции функций ЦНС и поведения [41], и потому препараты, действующие на $\alpha 2A$ и $\alpha 2C$, могут представлять терапевтический интерес при состояниях, сопровождающихся усиленной реакцией испуга и нарушением сенсомоторного контроля, таких как шизофрения, синдром дефицита внимания, посттравматическое стрессовое расстройство, синдром отмены, депрессия и тревога. Маритупирдин связывается также с $\alpha 1$ -адренорецепторами ($\alpha 1B$, $\alpha 1D$).

Хотя $\alpha 1$ -рецепторы широко представлены во всех тканях организма [42], наиболее известная роль их блокады связана с лечением артериальной гипертензии и облегчением симптомов гиперплазии предстательной железы [43]. Поскольку у пожилых пациентов распространенность артериальной гипертензии существенно выше [44], благодаря антиадренергической активности маритупирдин потенциально может быть полезен таким пациентам и с точки зрения контроля артериального давления [21]. Антагонизм к $\alpha 2A$ - и $\alpha 2C$ -рецепторам по механизму схож с эффектом миртазапина, однако маритупирдин связывается с этими рецепторами существенно сильнее: его сродство к $\alpha 2A$ составляет 1,8 нМ, к $\alpha 2C$ — 3,6 нМ [21], тогда как у миртазапина соответствующие значения примерно в 30–90 раз ниже ($\alpha 2A \approx 158$ нМ, $\alpha 2C \approx 110$ нМ) [45]. При этом, в отличие от миртазапина, в исследованиях I и II фазы маритупирдин не вызывал значимого повышения аппетита, прибавки массы тела и выраженной сонливости [22]. Примечательно, что эти нежелательные эффекты миртазапина связывают прежде всего с блокадой $H1$ - и $5-HT2C$ -рецепторов [46], к которым маритупирдин также обладает высоким сродством. Наблюдаемые различия в переносимости, по-видимому, определяются не только рецепторным профилем, но и применяемой дозой и степенью реальной занятости рецепторов в мозге.

Антагонизм к $H1$ -рецептору

В ЦНС гистамин действует как нейромедиатор, поддерживающий бодрствование, внимание и скорость реакции. Блокаторы $H1$ -рецептора, как правило, вызывают сонливость [47], поэтому, учитывая высокое сродство маритупирдина к $H1$ -рецепторам ($K_i = 0,58$ нМ), можно было бы ожидать седативного эффекта. Однако в клиническом исследовании этого не наблюдалось: в дозе 40 мг/сут выраженной дневной сонливости по визуальной аналоговой шкале не отмечалось и по этому показателю группа препарата не отличалась от плацебо [22]. Вероятно, это связано с тем, что сродство к рецептору, измеренное *in vitro*, само по себе не определяет клинический эффект, который зависит еще от степени занятости рецепторов и фармакокинетики препарата.

Рецепторные мишени, определяющие безопасность препарата

Маритупирдин не обладает значимым сродством к калиевым каналам кардиомиоцитов $hERG$, которые отвечают за реполяризацию [21]. Блокада этих каналов рядом лекарственных препаратов замедляет реполяризацию и удлиняет интервал QT на электрокардиограмме, что повышает риск опасных желудочковых аритмий. Отсутствие значимого сродства маритупирдина к $hERG$ согласуется с тем, что в клинических исследованиях I фазы удлинения интервала QT не отмечалось [22]. Препарат практически не взаимодействует с транспортерами серотонина и норадреналина и, соответственно, потенциально лишен связанных с ним типичных нежелательных явлений: тошноты, диареи, сексуальной дисфункции, начального усиления тревоги.

Слабое сродство к дофаминовым $D2$ -рецепторам указывает на низкий риск экстрапирамидных расстройств. Наконец, в отношении $5-HT2B$ -рецептора препарат лишен собственной агонистической активности и, более того, блокирует его стимуляцию, что снижает теоретический риск поражения клапанов сердца [21].

Фармакокинетика

Фармакокинетический профиль маритупирдина был охарактеризован в исследованиях I фазы и в специальном исследовании, посвященном межлекарственному взаимодействию [21, 48]. При однократном приеме экспозиция препарата линейно зависела от дозы (изучены дозы 2–20 мг), время достижения максимальной концентрации составляло около 1 ч, а период полувыведения составил порядка 8 ч. При этом при регулярном многократном приеме в дозе 40 мг/сут период полувыведения увеличивался примерно до 15 ч, а равновесная концентрация достигалась через 1–2 сут [48]. Такой профиль обосновывает прием препарата дважды в сутки (по 20 мг), как это и было реализовано в клинических исследованиях. По доклиническим данным, маритупирдин быстро и активно проникает через гематоэнцефалический барьер, причем его экспозиция в ткани мозга существенно превышает таковую в крови, что согласуется с центральным механизмом действия препарата [21].

Метаболизм маритупирдина осуществляется при участии изоферментов цитохрома P450 ($CYP1A2$, $CYP2C19$, $CYP3A4$ и $CYP2D6$). Установлены структуры трех метаболитов маритупирдина — M1, M2 и M3. Наибольший интерес представляет основной метаболит M1: он появляется в кровотоке практически одновременно с исходным веществом ($T_{max} \approx 1$ ч). При этом M1 фармакологически менее активен: его сродство к большинству ключевых мишеней существенно ниже, чем у исходного соединения. К примеру, к $5-HT7$ -рецептору оно слабее примерно в 50 раз ($K_i = 7,72$ нМ), а к $H1$ -рецептору — в 83 раза ($K_i \approx 48$ нМ); сопоставимым осталось лишь сродство

к $\alpha 1A$ -адренорецептору. Метаболит M2 также значительно уступает исходному препарату по аффинности (например, к 5-HT₆-рецептору — в 22 раза) и в крови человека не обнаруживается, а карбоксилсодержащий метаболит M3 не накапливается в головном мозге в значимых концентрациях. Таким образом, основной вклад в фармакологическое действие вносит само исходное соединение, тогда как роль метаболитов, по-видимому, незначительна [21]. Поскольку маритупирдин расщепляется в том числе ферментом CYP2D6, активность которого генетически варьируется, у лиц со сниженной активностью этого фермента («медленных метаболизаторов») препарат и его метаболит M1 накапливаются в более высоких концентрациях. В целом концентрации препарата заметно различались между пациентами (высокая межиндивидуальная вариабельность) [48]. Вместе с тем в специальном исследовании совместный прием маритупирдина с ингибиторами CYP2D6, CYP1A2 и CYP2C19 (дулоксетин, ципрофлоксацином и флуконазолом) не приводил к значимым изменениям его фармакокинетики, а сам маритупирдин не влиял на фармакокинетику метопролола (субстрата CYP2D6) [48]. Данные о влиянии пищи и фармакокинетики у особых групп пациентов (пожилые, печеночная и почечная недостаточность) в доступных публикациях пока ограничены.

Обсуждение клинических эффектов

Рассмотренный выше рецепторный профиль маритупирдина позволяет предположить определенные клинические эффекты препарата. Антагонизм к 5-HT₇, 5-HT_{2C} и $\alpha 2$ -адренорецепторам может быть связан с анксиолитическим, а также с умеренным антидепрессивным действием, показанным в клинических исследованиях в отношении сопутствующих депрессивных симптомов при ГТР, и их ранним началом, а блокада 5-HT₆ — с прокогнитивными свойствами. При этом отсутствие значимого сродства к каналам hERG, отсутствие взаимодействия с транспортерами серотонина и норадреналина, слабое сродство к дофаминовым D₂-рецепторам и отсутствие агонистической активности в отношении 5-HT_{2B}-рецептора потенциально обеспечивают хорошую переносимость и делают препарат привлекательным выбором у пациентов с плохой переносимостью средств первой линии, а также в случаях, когда применение СИОЗС изначально сопряжено с повышенным риском нежелательных явлений или лекарственных взаимодействий. Следует, однако, подчеркнуть, что ни один из этих рецепторных механизмов не был прямо верифицирован у человека, поэтому однозначно связать конкретный клинический эффект с определенной мишенью в рамках проведенных исследований не представляется возможным. Более того, рецепторное сродство, измеренное *in vitro*, само по себе не всегда предсказывает клинический результат, а определяется еще и реальной концентрацией препарата в мозге, степенью занятости рецепторов в применяемой дозе

и индивидуальными особенностями фармакокинетики у пациента. В связи с этим каждый из предполагаемых эффектов требует дальнейшего подтверждения в крупных клинических исследованиях.

На сегодняшний день была достоверно подтверждена эффективность препарата при ГТР в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях II и III фазы. В дозе 40 мг/сут препарат достоверно превосходил плацебо в редукации тревоги. В исследовании II фазы доля пациентов, ответивших на терапию (респондеров со снижением общего балла по шкале тревоги Гамильтона HAM-A на $\geq 50\%$ к 8-й неделе), составила 53,7% против 16,3% на плацебо [22], а в исследовании III фазы снижение общего балла по структурированному интервью для оценки тревоги по шкале Гамильтона (Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale, SIGH-A) через 8 недель составило $-11,97$ против $-8,21$ на плацебо ($p = 0,006$) [49]. Значимый анксиолитический эффект развивался уже ко 2-й неделе терапии и нарастал на протяжении всего курса лечения; медикаментозной ремиссии (определявшейся как сумма баллов по SIGH-A ≤ 7) к 32-й неделе достигли 68,4% пациентов [49]. После отмены препарата синдрома отмены и возобновления симптомов тревоги в течение 4 недель не отмечалось [22, 49]. Частота связанных с приемом нежелательных явлений была невысокой и значимо не отличалась от частоты при приеме плацебо. Зарегистрированные явления были преимущественно легкими и включали диспепсию, тошноту, головную боль, сонливость, нарушения сна и эпизоды усиления тревоги. Клинически значимых изменений массы тела, лабораторных показателей (включая уровни натрия, глюкозы и пролактина) и интервала QT не отмечалось. Кроме того, препарат не вызывал значимой дневной сонливости, несмотря на высокое сродство к H₁-рецепторам [49].

Отдельного рассмотрения требует антидепрессивный и прокогнитивный потенциал препарата. У пациентов с ГТР исходно присутствовала легкая депрессивная симптоматика, которая на фоне маритупирдина уменьшалась достоверно сильнее, чем при приеме плацебо. По шкале депрессии Монтгомери — Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) в исследовании III фазы редукация на 4-й неделе составила $-4,6$ против $-3,2$ в группе плацебо ($p = 0,003$), а в 36-недельном наблюдательном исследовании общий балл снизился с 14,60 до 4,15 [22, 49, 50]. При этом стоит отметить, что речь идет о редукации сопутствующих, исходно легких депрессивных симптомов у пациентов с ГТР, а не о доказанном антидепрессивном действии при депрессивном эпизоде рекуррентного депрессивного расстройства, поскольку выраженная депрессия была критерием исключения. В отношении когнитивных функций картина неоднозначна. В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ГТР отмечалось улучшение по тесту прокладывания пути Trail Making Test (оценивающему у пациентов внимание и скорость реакции), но без значимого преимущества над плацебо [49]. В наблюдательном исследовании было отмечено достоверное улучшение когнитивных показателей по Монреальской шкале оценки когнитивных

функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) с 27,4 до 29,0 баллов ($p < 0,001$) [50]. Таким образом, несмотря на данные работ и рецепторный профиль препарата, антидепрессивный и прокогнитивный эффект маритупирдина напрямую пока не подтверждены. Для их подтверждения, а также для регистрации соответствующих показаний необходимы специальные исследования с участием пациентов с депрессией и с когнитивным дефицитом.

Заключение

Маритупирдин является мультитаргетным рецепторным антагонистом, действие которого обусловлено блокадой серотониновых (5-HT₇, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), адренергических (α 2A, α 2B, α 2C) и гистаминовых (H₁) рецепторов. Его отличительной чертой с точки зрения механизма действия является высокоаффинный антагонизм к 5-HT₇-рецептору. В ядре шва этот эффект реализуется через устранение тормозного влияния 5-HT₇ и дальнейшее повышение серотонинергической нейротрансмиссии. Дополнительный антагонизм к 5-HT_{2C} и α 2-адренорецепторам связан с усилением норадренергической нейропере-

дачи, что может обеспечивать дополнительный антидепрессивный эффект. Блокада 5-HT₆-рецепторов, вероятно, связана с потенциальным прокогнитивным эффектом препарата.

Отличие маритупирдина при лечении хронической тревоги от классических антидепрессантов первой линии, таких как СИОЗС и СИОЗСН за счет отсутствия взаимодействия с транспортерами серотонина и норадреналина, делает препарат привлекательным выбором для пациентов с плохой переносимостью или недостаточной эффективностью средств первой линии, а также в ситуациях, когда применение СИОЗС/СИОЗСН заведомо сопряжено с повышенным риском нежелательных явлений.

Предлагаемые объяснения отдельных клинических эффектов отчасти согласуются с результатами клинических исследований, в первую очередь у пациентов с ГТР в отношении снижения уровня психических и сомато-вегетативных проявлений тревожного синдрома. Другие эффекты требуют дальнейшего подтверждения в крупных клинических и прямых сравнительных исследованиях, в том числе для расширения показаний к применению препарата.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- World Health Organization. Mental disorders. Fact sheet. – Geneva: WHO, 2025. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (accessed June 17, 2026).
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Psychiatry*. – 2022. – Vol. 9 (2). – Pp. 137–150. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – Pp. 1204–1222. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Alonso J., Angermeyer M.C., Bernert S. et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 2004. – No. 420. – Pp. 38–46. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00329.x>
- Alonso J., Liu Z., Evans-Lacko S. et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries // *Depress Anxiety*. – 2018. – Vol. 35 (3). – Pp. 195–208. – <https://doi.org/10.1002/da.22711>
- Garakani A., Murrough J.W., Freire R.C. et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: Current and emerging treatment options // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 595584. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>
- Slee A., Nazareth I., Bondaronek P. et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393 (10173). – Pp. 768–777. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
- Bandelow B., Reitt M., Röver C. et al. Efficacy of treatments for anxiety disorders: A meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 30 (4). – Pp. 183–192. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000078>
- Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/457_3 (дата обращения 12.06.2026).
- Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders // *World J Biol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 79–117. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>
- Padala P.R., Padala K.P., Majagi A.S. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross-sectional study // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99 (33). – Art. e21497. – <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021497>
- De Menezes G.B., Fontenelle L.F., Mululo S., Versiani M. Treatment resistance in anxiety disorders: social phobia, generalized anxiety disorder and panic disorder // *Rev Bras Psiquiatr.* – 2007. – Vol. 29, suppl. 2. – Pp. S55–S60. – <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000600005>
- World Health Organization. Mental disorders. Fact sheet. – Geneva: WHO, 2025. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (accessed June 17, 2026).
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Psychiatry*. – 2022. – Vol. 9 (2). – Pp. 137–150. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – Pp. 1204–1222. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Alonso J., Angermeyer M.C., Bernert S. et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 2004. – No. 420. – Pp. 38–46. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00329.x>
- Alonso J., Liu Z., Evans-Lacko S. et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries // *Depress Anxiety*. – 2018. – Vol. 35 (3). – Pp. 195–208. – <https://doi.org/10.1002/da.22711>
- Garakani A., Murrough J.W., Freire R.C. et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: Current and emerging treatment options // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 595584. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>
- Slee A., Nazareth I., Bondaronek P. et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393 (10173). – Pp. 768–777. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
- Bandelow B., Reitt M., Röver C. et al. Efficacy of treatments for anxiety disorders: A meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 30 (4). – Pp. 183–192. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000078>
- Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/457_3 (дата обращения 12.06.2026).
- Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders // *World J Biol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 79–117. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>
- Padala P.R., Padala K.P., Majagi A.S. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross-sectional study // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99 (33). – Art. e21497. – <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021497>
- De Menezes G.B., Fontenelle L.F., Mululo S., Versiani M. Treatment resistance in anxiety disorders: social phobia, generalized anxiety disorder and panic disorder // *Rev Bras Psiquiatr.* – 2007. – Vol. 29, suppl. 2. – Pp. S55–S60. – <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000600005>

13. Generoso M.B., Trevizol A.P., Kasper S. et al. Pregabalin for generalized anxiety disorder: An updated systematic review and meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32 (1). – Pp. 49–55. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000147>
14. Baldwin D.S., den Boer J.A., Lyndon G. et al. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature // *J Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 29 (10). – Pp. 1047–1060. – <https://doi.org/10.1177/0269881115598411>
15. Breilmann J., Girlanda F., Guaiana G. et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 3 (3). – Art. CD010677. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010677.pub2>
16. Caiazza C. et al. Clinical potential of mirtazapine in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis of current evidence // *Hum Psychopharmacol.* – 2026. – Vol. 41 (2). – e70037. – <https://doi.org/10.1002/hup.70037>
17. Anttila S.A., Leinonen E.V. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine // *CNS Drug Rev.* – 2001. – Vol. 7 (3). – Pp. 249–264. – <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x>
18. Stein D.J., Khoo J.P., Picarel-Blanchot F., Olivier V., Van Ameringen M. Efficacy of agomelatine 25–50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: A meta-analysis of three placebo-controlled studies // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38 (2). – Pp. 1567–1583. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01586-6>
19. Медведев В.Э. Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 4. – С. 55–65. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.47.73.006>
20. Chessick C.A., Allen M.H., Thase M. et al. Azapirones for generalized anxiety disorder // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – No. 3. – Art. CD006115. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006115.pub2>
21. Ivachtchenko A.V., Lavrovsky Y., Okun I. AVN-101: a multi-target drug candidate for the treatment of CNS disorders // *J Alzheimers Dis.* – 2016. – Vol. 53 (2). – Pp. 583–620. – <https://doi.org/10.3233/JAD-151146>
22. Ivashchenko A.A., Morozova M.A., Vostokova N.V. et al. Safety and efficacy of aviandr in patients with generalized anxiety disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study // *J Psychiatr Res.* – 2021. – Vol. 143. – Pp. 436–444. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.008>
23. Bard J.A., Zgombick J., Adham N. et al. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT7) positively linked to adenylate cyclase // *J Biol Chem.* – 1993. – Vol. 268 (31). – Pp. 23422–23426.
24. Gottlieb N., Li T.Y., Young A.H., Stokes P.R.A. The 5-HT7 receptor system as a treatment target for mood and anxiety disorders: a systematic review // *J Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 37 (12). – Pp. 1167–1181. – <https://doi.org/10.1177/02698811231211228>
25. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17 (10). – Pp. 1557–1567. – <https://doi.org/10.1017/S1461145714000546>
26. Harvey P.D., Siu C.O., Hsu J., Cucchiari J., Maruff P., Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23 (11). – Pp. 1373–1382. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.08.003>
27. Ishibashi T., Horisawa T., Tokuda K. et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2010. – Vol. 334 (1). – Pp. 171–181. – <https://doi.org/10.1124/jpet.110.167346>
28. Bang-Andersen B., Ruhland T., Jørgensen M. et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenyl-sulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // *J Med Chem.* – 2011. – Vol. 54 (9). – Pp. 3206–3221. – <https://doi.org/10.1021/jm101459g>
29. Hedlund P.B., Sutcliffe J.G. The 5-HT7 receptor influences stereotypic behavior in a model of obsessive-compulsive disorder // *Neurosci Lett.* – 2007. – Vol. 414 (3). – Pp. 247–251. – <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.01.077>
30. Hornung J.P. The human raphe nuclei and the serotonergic system // *J Chem Neuroanat.* – 2003. – Vol. 26 (4). – Pp. 331–343. – <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2003.10.002>
31. Mnie-Filali O., Faure C., Lambás-Señas L., El Mansari M., Belblidia H., Gondard E. et al. Pharmacological blockade of 5-HT7 receptors as a putative fast acting antidepressant strategy // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (6). – Pp. 1275–1288. – <https://doi.org/10.1038/npp.2011.13>
32. Bonaventure P., Dugovic C., Kramer M. et al. Translational evaluation of JNJ-18038683, a 5-hydroxytryptamine type 7 receptor antagonist, on rapid eye movement sleep and in major depressive disorder // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2012. – Vol. 342 (2). – Pp. 429–440. – <https://doi.org/10.1124/jpet.112.193995>
33. Pompeiano M., Palacios J.M., Mengod G. Distribution of the serotonin 5-HT2 receptor family mRNAs: Comparison between 5-HT2A and 5-HT2C receptors // *Brain Res Mol Brain Res.* – 1994. – Vol. 23 (1–2). – Pp. 163–178. – [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(94\)90223-2](https://doi.org/10.1016/0169-328x(94)90223-2)
13. Generoso M.B., Trevizol A.P., Kasper S. et al. Pregabalin for generalized anxiety disorder: An updated systematic review and meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32 (1). – Pp. 49–55. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000147>
14. Baldwin D.S., den Boer J.A., Lyndon G. et al. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature // *J Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 29 (10). – Pp. 1047–1060. – <https://doi.org/10.1177/0269881115598411>
15. Breilmann J., Girlanda F., Guaiana G. et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 3 (3). – Art. CD010677. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010677.pub2>
16. Caiazza C. et al. Clinical potential of mirtazapine in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis of current evidence // *Hum Psychopharmacol.* – 2026. – Vol. 41 (2). – e70037. – <https://doi.org/10.1002/hup.70037>
17. Anttila S.A., Leinonen E.V. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine // *CNS Drug Rev.* – 2001. – Vol. 7 (3). – Pp. 249–264. – <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x>
18. Stein D.J., Khoo J.P., Picarel-Blanchot F., Olivier V., Van Ameringen M. Efficacy of agomelatine 25–50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: A meta-analysis of three placebo-controlled studies // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38 (2). – Pp. 1567–1583. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01586-6>
19. Medvedev V.Е. Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 4. – С. 55–65. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.47.73.006>
20. Chessick C.A., Allen M.H., Thase M. et al. Azapirones for generalized anxiety disorder // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – No. 3. – Art. CD006115. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006115.pub2>
21. Ivachtchenko A.V., Lavrovsky Y., Okun I. AVN-101: a multi-target drug candidate for the treatment of CNS disorders // *J Alzheimers Dis.* – 2016. – Vol. 53 (2). – Pp. 583–620. – <https://doi.org/10.3233/JAD-151146>
22. Ivashchenko A.A., Morozova M.A., Vostokova N.V. et al. Safety and efficacy of aviandr in patients with generalized anxiety disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study // *J Psychiatr Res.* – 2021. – Vol. 143. – Pp. 436–444. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.008>
23. Bard J.A., Zgombick J., Adham N. et al. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT7) positively linked to adenylate cyclase // *J Biol Chem.* – 1993. – Vol. 268 (31). – Pp. 23422–23426.
24. Gottlieb N., Li T.Y., Young A.H., Stokes P.R.A. The 5-HT7 receptor system as a treatment target for mood and anxiety disorders: a systematic review // *J Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 37 (12). – Pp. 1167–1181. – <https://doi.org/10.1177/02698811231211228>
25. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17 (10). – Pp. 1557–1567. – <https://doi.org/10.1017/S1461145714000546>
26. Harvey P.D., Siu C.O., Hsu J., Cucchiari J., Maruff P., Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23 (11). – Pp. 1373–1382. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.08.003>
27. Ishibashi T., Horisawa T., Tokuda K. et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2010. – Vol. 334 (1). – Pp. 171–181. – <https://doi.org/10.1124/jpet.110.167346>
28. Bang-Andersen B., Ruhland T., Jørgensen M. et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenyl-sulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // *J Med Chem.* – 2011. – Vol. 54 (9). – Pp. 3206–3221. – <https://doi.org/10.1021/jm101459g>
29. Hedlund P.B., Sutcliffe J.G. The 5-HT7 receptor influences stereotypic behavior in a model of obsessive-compulsive disorder // *Neurosci Lett.* – 2007. – Vol. 414 (3). – Pp. 247–251. – <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.01.077>
30. Hornung J.P. The human raphe nuclei and the serotonergic system // *J Chem Neuroanat.* – 2003. – Vol. 26 (4). – Pp. 331–343. – <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2003.10.002>
31. Mnie-Filali O., Faure C., Lambás-Señas L., El Mansari M., Belblidia H., Gondard E. et al. Pharmacological blockade of 5-HT7 receptors as a putative fast acting antidepressant strategy // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (6). – Pp. 1275–1288. – <https://doi.org/10.1038/npp.2011.13>
32. Bonaventure P., Dugovic C., Kramer M. et al. Translational evaluation of JNJ-18038683, a 5-hydroxytryptamine type 7 receptor antagonist, on rapid eye movement sleep and in major depressive disorder // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2012. – Vol. 342 (2). – Pp. 429–440. – <https://doi.org/10.1124/jpet.112.193995>
33. Pompeiano M., Palacios J.M., Mengod G. Distribution of the serotonin 5-HT2 receptor family mRNAs: Comparison between 5-HT2A and 5-HT2C receptors // *Brain Res Mol Brain Res.* – 1994. – Vol. 23 (1–2). – Pp. 163–178. – [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(94\)90223-2](https://doi.org/10.1016/0169-328x(94)90223-2)

34. Millan M.J., Dekeyne A., Gobert A. Serotonin (5-HT)_{2C} receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo // *Neuropharmacology*. – 1998. – Vol. 37 (7). – Pp. 953–955. – [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00078-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00078-1)
35. Millan M.J., Gobert A., Lejeune F. et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-HT_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2003. – Vol. 306 (3). – Pp. 954–964. – <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051797>
36. Stahl S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. – 5th ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
37. de Bodinat C., Guardiola-Lemaitre B., Mocaër E. et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: Discovery, characterization and development // *Nat Rev Drug Discov*. – 2010. – Vol. 9 (8). – Pp. 628–642. – <https://doi.org/10.1038/nrd3140>
38. Yardley J.P. et al. Effects of the 5-HT_{2A} antagonist mirtazapine in rat models of thermoregulation // *Brain Res*. – 2007. – Vol. 1153. – Pp. 72–82. – <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.03.046>
39. Sinclair L.I., Christmas D.M., Hood S.D. et al. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194 (6). – Pp. 483–490. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048371>
40. Chagraoui A., Thibaut F., De Duerwaerdere P. 5-HT₆ receptors: contemporary views on their neurobiological and pharmacological relevance in neuropsychiatric disorders // *Dia-logues Clin Neurosci*. – 2025. – Vol. 27 (1). – Pp. 112–128. – <https://doi.org/10.1080/19585969.2025.2502028>
41. Philipp M., Brede M., Hein L. Physiological significance of alpha₂-adrenergic receptor sub-type diversity: One receptor is not enough // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2002. – Vol. 283 (2). – Pp. R287–R295. – <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00123.2002>
42. Price D.T., Lefkowitz R.J., Caron M.G., Berkowitz D., Schwinn D.A. Localization of mRNA for three distinct alpha-1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: Implications for human alpha-adrenergic physiology // *Mol Pharmacol*. – 1994. – Vol. 45 (2). – Pp. 171–175.
43. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Alpha-1 adrenergic receptor antagonists. – Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018.
44. Ong K.L., Cheung B.M.Y., Man Y.B., Lau C.P., Lam K.S.L. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004 // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49 (1). – Pp. 69–75. – <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000252676.46043.18>
45. Proudman R.G.W., Baker J.G. The affinity and selectivity of α -adrenoceptor antagonists, antidepressants and antipsychotics for the human α _{2A}, α _{2B}, and α _{2C}-adrenoceptors and comparison with human α ₁ and b-adrenoceptors // *Pharmacol Res Perspect*. – 2022. – Vol. 10 (2). – e00936. – <https://doi.org/10.1002/prp2.936>
46. Salvi V., Mencacci C., Barone-Adesi F. H₁-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 26 (10). – Pp. 1673–1677. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.012>
47. Lieberman P. Histamine, antihistamines, and the central nervous system // *Allergy Asthma Proc*. – 2009. – Vol. 30 (5). – Pp. 482–486. – <https://doi.org/10.2500/aap.2009.30.3268>
48. Морозов Е.Н., Смолярчук Е.А., Апполонова С.А. и др. Открытое рандомизированное клиническое исследование фармакокинетики, межлекарственных взаимодействий и безопасности совместного приема препарата Авиандр и других лекарственных препаратов у здоровых добровольцев // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2025. – Т. 27, № 5. – С. 40–49. – <https://doi.org/10.62202/2075-1761-2025-27-5-40-49>
49. Морозова М.А., Сафарова Т.П., Глушкина Л.Я. и др. Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Авиандр® при лечении генерализованного тревожного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2024. – № 3. – С. 2–16. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.82.78.001>
50. Кинкулькина М.А., Волель Б.А., Смолярчук Е.А. и др. Долгосрочная терапия генерализованного тревожного расстройства препаратом Авиандр: результаты 36-недельного пострегистрационного наблюдательного исследования // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2025. – № 17 (6). – С. 44–53. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-44-53>
34. Millan M.J., Dekeyne A., Gobert A. Serotonin (5-HT)_{2C} receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo // *Neuropharmacology*. – 1998. – Vol. 37 (7). – Pp. 953–955. – [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00078-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00078-1)
35. Millan M.J., Gobert A., Lejeune F. et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-HT_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2003. – Vol. 306 (3). – Pp. 954–964. – <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051797>
36. Stahl S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. – 5th ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
37. de Bodinat C., Guardiola-Lemaitre B., Mocaër E. et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: Discovery, characterization and development // *Nat Rev Drug Discov*. – 2010. – Vol. 9 (8). – Pp. 628–642. – <https://doi.org/10.1038/nrd3140>
38. Yardley J.P. et al. Effects of the 5-HT_{2A} antagonist mirtazapine in rat models of thermoregulation // *Brain Res*. – 2007. – Vol. 1153. – Pp. 72–82. – <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.03.046>
39. Sinclair L.I., Christmas D.M., Hood S.D. et al. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194 (6). – Pp. 483–490. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048371>
40. Chagraoui A., Thibaut F., De Duerwaerdere P. 5-HT₆ receptors: contemporary views on their neurobiological and pharmacological relevance in neuropsychiatric disorders // *Dia-logues Clin Neurosci*. – 2025. – Vol. 27 (1). – Pp. 112–128. – <https://doi.org/10.1080/19585969.2025.2502028>
41. Philipp M., Brede M., Hein L. Physiological significance of alpha₂-adrenergic receptor sub-type diversity: One receptor is not enough // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2002. – Vol. 283 (2). – Pp. R287–R295. – <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00123.2002>
42. Price D.T., Lefkowitz R.J., Caron M.G., Berkowitz D., Schwinn D.A. Localization of mRNA for three distinct alpha-1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: Implications for human alpha-adrenergic physiology // *Mol Pharmacol*. – 1994. – Vol. 45 (2). – Pp. 171–175.
43. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Alpha-1 adrenergic receptor antagonists. – Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018.
44. Ong K.L., Cheung B.M.Y., Man Y.B., Lau C.P., Lam K.S.L. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004 // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49 (1). – Pp. 69–75. – <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000252676.46043.18>
45. Proudman R.G.W., Baker J.G. The affinity and selectivity of α -adrenoceptor antagonists, antidepressants and antipsychotics for the human α _{2A}, α _{2B}, and α _{2C}-adrenoceptors and comparison with human α ₁ and b-adrenoceptors // *Pharmacol Res Perspect*. – 2022. – Vol. 10 (2). – e00936. – <https://doi.org/10.1002/prp2.936>
46. Salvi V., Mencacci C., Barone-Adesi F. H₁-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 26 (10). – Pp. 1673–1677. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.012>
47. Lieberman P. Histamine, antihistamines, and the central nervous system // *Allergy Asthma Proc*. – 2009. – Vol. 30 (5). – Pp. 482–486. – <https://doi.org/10.2500/aap.2009.30.3268>
48. Morozov E.N., Smoljarchuk E.A., Appolonova S.A. i dr. Otkrytoe randomizirovannoe klinicheskoe issledovanie farmakokinetiki, mezhekarstvennyh vzaimodejstvij i bezopasnosti sovmestnogo prijoma preparata Aviandr i drugih lekarstvennyh preparatov u zdorovyh dobrovol'cev // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. – 2025. – № 27 (5). – S. 40–49. – <https://doi.org/10.62202/2075-1761-2025-27-5-40-49>
49. Morozova M.A., Safarova T.P., Gluskina L.Ja. i dr. Dvojnoe slepoe placebokontroliruemoe issledovanie jeffektivnosti i perenosimosti preparata Aviandr® pri lechenii generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva // *Sovremennaja Terapija Psihiceskikh Rasstrojstv*. – 2024. – № 3. – S. 2–16. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.82.78.001>
50. Kinkul'kina M.A., Voleb' B.A., Smoljarchuk E.A. i dr. Dolgosrochnaja terapija generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva preparatom Aviandr: rezul'taty 36-nedel'nogo postregistracionnogo nabljudatel'nogo issledovanija // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psiho-somatika*. – 2025. – № 17 (6). – S. 44–53. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-44-53>