

СИНЕРГИЧНЫЕ КОМБИНАЦИИ ВЕНЛАФАКСИНА С СЕРТРАЛИНОМ И ЭСЦИТАЛОПРАМОМ

А.В. Гайдук, Н.А. Бизунок

Белорусский государственный медицинский университет

Согласно теории моноаминергической недостаточности, причиной, лежащей в основе развития депрессивного расстройства, является нарушение согласованной работы нейротрансмиттерных систем головного мозга. Основными системами биогенных аминов, которые определяют настроение человека, являются серотонинергическая, норадренергическая и дофаминергическая. Эффективность же всех известных антидепрессантов объясняется усилением моноаминергической нейротрансмиссии. Несмотря на широкий арсенал антидепрессантов, используемых в клинической практике, только 2/3 больных с впервые установленным диагнозом депрессивного расстройства отвечают снижением тяжести симптомов заболевания на стандартную (восьминедельную) монотерапию антидепрессантами, и лишь 1/3 из них достигает устойчивой ремиссии. При этом некоторые средства, влияющие на несколько медиаторных систем, имеют преимущества в эффективности. Однако

более высокая результативность такой фармакотерапии часто «соседствует» с худшей переносимостью — низкая избирательность обуславливает многочисленные побочные эффекты [4].

В этих условиях теоретически обосновано применение синергичных комбинаций антидепрессантов с различными молекулярными механизмами действия. Фармакодинамический синергизм не только оправдывает совместное назначение антидепрессантов с позиций результативности терапии, но и позволяет уменьшить дозы каждого из компонентов комбинации, что минимизирует побочные эффекты и токсические риски [2].

Сопоставление фармакодинамических профилей антидепрессантов позволяет предположить синергизм отдельных средств из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) с ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН). Настоящая работа посвящена экспериментальному изучению психотропных эффектов комбинаций ИОЗСиН венлафаксина с антидепрессантами из группы СИОЗС сертралином и эсциталопрамом.

Материалы и методы. Изучение комбинаций ИОЗСиН венлафаксина с СИОЗС выполнено в тестах, традиционно используемых в психофармакологии для скрининга антидепрессантов — тесте «вынужденное плавание» (тест Порсольты, Forced Swimming Test (FST)) и тесте «подвешивание за хвост» (Tail Suspension Test (TST)), антидепрессивное действие веществ в которых оценивают по сокращению продолжительности периодов иммобильности [1].

Эксперименты выполнены на мышах-самцах линий C57Bl/6 и CBA массой 18–24 г, которые традиционно используются в названных испытаниях [3]. В каждом исследовании животные были разделены на 7 групп (n=6). Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-часовым искусственным освещением (с 8.00 до 20.00), имели свободный доступ к воде и пище.

Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных, требованиям Надлежащей лабораторной практики (GLP), рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению антидепрессантов и методическим принципам комбинаторной фармакологии.

Реагенты и субстанции: венлафаксин (EGIS PLC, Венгрия), сертралин (Pfizer Italia S.r.l. Latina, Италия), эсциталопрам (H. Lundbeck A/S, Дания), 1% крахмальный гель, который готовили непосредственно перед использованием. Испытуемые соединения вводили в желудок через зонд за 1 час до сеанса тестирования в виде суспензии на 1% крахмальном геле в объеме 20 мл/кг веса, животные контрольных групп получали эквивалентное количество растворителя.

Тест «подвешивание за хвост» (TST) выполняли на мышах-самцах линии C57Bl/6. В течение 6 минут тестирования регистрировали общее время иммобильности (неподвижности) животных. Испытуемые соединения вводили в следующих дозах: венлафаксин – 7 и 21 мг/кг, сертралин — 15 и 30 мг/кг. Комбинацию испытывали на двух дозовых уровнях: 7 мг/кг венлафаксина + 15 мг/кг сертралина и 21 мг/кг венлафаксина + 30 мг/кг сертралина.

Тест «вынужденное плавание» (тест Порсольты, FST) выполняли на мышах-самцах линии CBA. Тест заключался в помещении мышей на 6 минут в прозрачный стеклянный цилиндр высотой 40 см и диаметром 10 см, заполненный водой на 10 см (температура воды 25±2 °C). В течение последних 4 минут производилась регистрация общего времени иммобильности. Антидепрессанты вводили в следующих дозах: венлафаксин — 7 и 21 мг/кг, эсциталопрам — 6 и 18 мг/кг. Комбинацию испытывали на двух дозовых уровнях: венлафаксин 7 мг/кг + эсциталопрам 6 мг/кг и венлафаксин 21 мг/кг + эсциталопрам 18 мг/кг.

При проведении тестов осуществлялась непрерывная видеозапись с целью последующей верификации результатов.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием ППП Statistica 6.1. Для оценки различий показателей опытных и контрольных групп использовали непараметрические методы статистического анализа (ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису и тест Манна–Уитни), различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

В тесте «подвешивание за хвост» время иммобильности в контрольной группе животных составило 148 с (130–170). Оба антидепрессанта и венлафаксин (7 и 21 мг/кг) и сертралин (10 и 30 мг/кг) дозозависимо уменьшали регистрируемый параметр — 76 с (66–91), 33 с (20–38), 61 с (52–80) и 34 с (20–48), соответственно ($p < 0,05$). Комбинация ИОЗСиН и СИОЗС в меньших из

выбранного диапазона доз снижала время неподвижности животных до 58 с (42–81) ($p < 0,05$), что было сопоставимо с индивидуальными влияниями антидепрессантов. При назначении «21 мг/кг венлафаксина + 30 мг/кг сертралина» регистрируемый показатель уменьшился в 20 раз и составил 7 с (5–8), достоверно отличаясь от индивидуальных эффектов компонентов ($p < 0,05$).

В тесте «вынужденное плавание» у животных контрольной группы время иммобильности составляло 201 с (185–208). Венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг дозозависимо снижал исследуемый показатель до 145 с (129–165) и 109 с (82–117), соответственно ($p < 0,05$). Время иммобильности при назначении эсциталопрама в более низкой дозе (6 мг/кг) снизилось на 25% — 149 с (133–164), подобный эффект наблюдался в группе животных, получавших 18 мг/кг СИОЗС — 143 с (103–153) ($p < 0,05$). Комбинация антидепрессантов «6 мг/кг эсциталопрама + 7 мг/кг венлафаксина» уменьшала время иммобильности в 1,5 раза — 119 с (79–148) ($p < 0,05$), достоверно отличаясь от индивидуального действия как СИОЗС, так и ИОЗСиН в аналогичных дозах ($p < 0,05$). Комбинация в дозах «18 мг/кг эсциталопрама + 21 мг/кг венлафаксина» снижала регистрируемый параметр до 117 с (105–151) ($p < 0,05$), что сравнимо с индивидуальными эффектами компонентов.

В проведенных нами экспериментах был установлен дозозависимый характер влияний сертралина, эсциталопрама и венлафаксина на поведение животных. При использовании ИОЗСиН отмечалась хорошая воспроизводимость результатов в двух разных тестах (FST и TST). При изучении комбинированного действия венлафаксина с сертралином и эсциталопрамом установлено, что антидепрессанты взаимно усиливают влияние друг друга.

Механизм действия венлафаксина заключается в блокаде белков-переносчиков серотонина и норадреналина, что ведет к нарушению нейронального захвата этих медиаторов. Результатом является повышение внеклеточных уровней биогенных аминов в ЦНС и усиление моноаминергической (серотонинергической и норадренергической) нейротрансмиссии. Антидепрессант также способен повышать уровень дофамина в префронтальной коре [4].

Сертралин и эсциталопрам относятся к группе СИОЗС. Они избирательно нарушают захват серотонина нейронами, ингибируя белок-переносчик этого нейромедиатора. Сертралин также блокирует работу белков-переносчиков дофамина [4].

Таким образом, синергизм венлафаксина с сертралином и эсциталопрамом можно объяснить одновременным усилением влияний антидепрессантов на три ключевые моноаминергические системы — серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую.

На основании полученных экспериментальных данных можно констатировать, что комбинации ИОЗСиН венлафаксина с СИОЗС сертралином и эсциталопрамом являются перспективными для дальнейшего изучения, с целью разработки на их основе новых антидепрессивных средств комбинированного состава, а также новых алгоритмов лечения больных, страдающих депрессивными расстройствами.

Выводы.

Установлен синергичный характер взаимодействий между ИОЗСиН венлафаксином и СИОЗС эсциталопрамом и сертралином в диапазоне эффективных доз, обусловленный одновременным усилением влияний антидепрессантов на серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую системы головного мозга.

SYNERGIC COMBINATION OF VENLAFAXINE WITH SERTRALINE AND ESCITALOPRAM

A.V. Gaiduk, N.A. Bizunok

A response to a single antidepressant medication, classically measured as an attenuation of 50% or more in the intensity of depressive symptoms, is generally obtained in about 50–60% of patients with a first trial, remission rates are generally around 30%. The one of most promising strategies for increasing therapeutic efficacy is the use of synergic antidepressants combination.

In tail suspension test (TST) carried out on male C57Bl/6 mice and in forced swimming test (FST) carried out on male CBA mice combinations of SNRI venlafaxine with SSRIs sertraline and escitalopram revealed synergic antidepressant effects estimated with utilization of immobility time criteria.

Combinations of venlafaxine with sertraline and escitalopram is need for subsequent detailed experimental studies with the view of future using as new combined antidepressant drugs and treatment strategies for relief depression.

Литература.

1. Castagne V., Moser P., Roux S., Porsolt RD. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice // *Curr. Protoc. Neurosci.* 2011. S.55. P.8.10A.1-8.10A.14.
2. Chou T. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies // *Pharmacological reviews.* - 2006. - V. 58 - P. 621-681.
3. Jacobson L.H. Feeling strained? Influence of genetic background on depression-related behavior in mice: a review // *Behav. Genet.* - 2007. - Vol. 37 - P. 171–213.
4. Schatzberg AF, Nemeroff CB. *The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology (3rd ed.)* - Washington, DC: American Psychiatric Press, 2010
5. Stahl SM. *Essential psychopharmacology: the prescribers guide* - UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2005