

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМБИНАЦИЙ АТИПИЧНОГО АНТИДЕПРЕССАНТА МИРТАЗАПИНА С СЕЛЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Настоящая работа посвящена изучению фармакодинамического потенциала комбинаций атипичного антидепрессанта мirtазапина со средствами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС): сертралином, эсциталопрамом, пароксетином и флувоксаминном в условиях неизбежного авersive воздействия в тестах «подвешивание за хвост» и «вынужденное плавание» у мышей.

В результате исследований не выявлено влияния мirtазапина на силу и характер «быстрого» действия СИОЗС в модельных условиях. Анализ фармакодинамических профилей антидепрессантов показывает, что сочетанное применение СИОЗС и мirtазапина в клинической практике может быть оправдано с позиций улучшения переносимости и повышения комплаенса начальной фармакотерапии депрессивных расстройств.

Ключевые слова: антидепрессант, мirtазапин, сертралин, эсциталопрам, пароксетин, флувоксамин, СИОЗС, комбинация.

A. V. Gayduk, N. A. Bizunok

FARMAKODINAMICHESKY POTENTIAL OF COMBINATIONS OF THE MIRTAZAPINA ATYPICAL ANTIDEPRESSANT WITH SELECTIVE INHIBITORS OF THE RETURN CAPTURE OF SEROTONIN

The purpose of the present study was to estimate pharmacodynamic potential of combinations atypical antidepressant mirtazapine and selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs): sertraline, escitalopram, paroxetine and fluvoxamine under inescapable aversive impacts in tail suspension test and forced swimming test in mice.

In the result of studies it was determined that mirtazapine does not change characteristics of «quick» effects of SSRIs under model conditions. Analysis of pharmacodynamic profiles of antidepressants suggests that combining using of SSRIs and mirtazapine may improve tolerability and safety initial pharmacotherapy of depression.

Key words: antidepressant, mirtazapine, sertraline, escitalopram, paroxetine, fluvoxamine, SSRI, combination.

Согласно клиническим исследованиям только 2/3 больных с впервые выставленным диагнозом депрессивного расстройства отвечают на стан-

дартную монотерапию антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) снижением тяжести симптомов за-

□ Оригинальные научные публикации

болевания, и лишь 30% из них достигает устойчивой ремиссии. Кроме того, побочные эффекты СИОЗС являются причиной отказа от лечения в 10–15% случаев [8].

Перспективным подходом представляется комбинированное применение антидепрессантов, дополняющих молекулярный спектр действия друг друга, и обладающих по причине синергизма более высокой эффективностью. С этих позиций привлекают внимание комбинации атипичного антидепрессанта мirtазапина и СИОЗС, более высокая эффективность которых на начальном этапе лечения депрессивных расстройств в сравнении с монотерапией СИОЗС была показана в отдельных клинических исследованиях [2, 3].

Цель настоящей работы – экспериментальное обоснование эффективных психотропных комбинаций на основе атипичного антидепрессанта мirtазапина с лекарственными средствами из группы СИОЗС: сертралином, эсциталопрамом, пароксетином и флувоксаминном.

Материалы и методы

Испытания комбинаций мirtазапина с СИОЗС выполнено в тестах, традиционно используемых в психофармакологии для изучения антидепрессантов – тесте «вынужденное плавание» (тест Порсольта, forced swimming test) и тесте «подвешивание за хвост» (tail suspension test), которые моделируют неизбежные авersive ситуации. Антидепрессивное действие в них оценивают по сокращению продолжительности «периодов отчаяния» (периодов иммобильности) животных [4].

Эксперименты выполнены на 168 мышах-самцах линий C57Bl/6 и CBA массой 18–24 г, которые традиционно используются в названных испытаниях [7]. В каждом исследовании животные были разделены на 7 групп (в группе $n = 6$). Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-ти 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, рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению антидепрессантов и методическим принципам комбинаторной фармакологии [1, 10].

Тест «вынужденное плавание» 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 [4].

Тест «подвешивание за хвост» выполняли на мышах-самцах линии C57Bl/6 с использованием сконструированной установки, позволяющей обеспечить

стандартные условия его выполнения. В течение 6 минут тестирования регистрировали общее время иммобильности (неподвижности) животных [5].

Реагенты и субстанции: мirtазапин (Organon N. V., Нидерланды), сертралин (Pfizer Italia S. r. l. Latina, Италия), эсциталопрам (H. Lundbeck A/S, Дания), пароксетин (Gedeon Richter Plc, Венгрия), флувоксамин (Solvay pharmaceuticals, Нидерланды). Испытуемые соединения вводили в желудок через зонд за 1 час до тестирования в виде суспензии на 1%-ном крахмальном геле в объеме 20 мл/кг веса, животные контрольных групп получали эквивалентное количество растворителя.

Все антидепрессанты вводили в дозах, находящихся в диапазоне эффективных для мышей: мirtазапин – 12 и 36 мг/кг, сертралин – 10 и 30 мг/кг, эсциталопрам – 6 и 18 мг/кг пароксетин – 8 и 24 мг/кг, флувоксамин – 12 и 36 мг/кг [4, 5]. Испытывали следующие комбинации: мirtазапин 12 мг/кг + сертралин 10 мг/кг и мirtазапин 36 мг/кг + сертралин 30 мг/кг; мirtазапин 12 мг/кг + эсциталопрам 6 мг/кг и мirtазапин 36 мг/кг + эсциталопрам 18 мг/кг; мirtазапин 12 мг/кг + пароксетин 8 мг/кг и мirtазапин 36 мг/кг + пароксетин 24 мг/кг; мirtазапин 12 мг/кг + флувоксамин 12 мг/кг и мirtазапин 36 мг/кг + флувоксамин 36 мг/кг.

Действие испытуемых антидепрессантов и их комбинаций на общее состояние животных оценивали в баллах по методике S. Irwin [6].

С целью последующей верификации результатов осуществлялась непрерывная видеозапись экспериментов.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием ППП Statistica 8,1. 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 обсуждение

Изучение комбинаций атипичного антидепрессанта мirtазапина с СИОЗС сертралином и пароксетином выполнено в тесте «подвешивание за хвост». Действие антидепрессантов и их комбинации на продолжительность времени иммобильности животных представлено в таблице 1.

СИОЗС сертралин (10 и 30 мг/кг) и пароксетин (8 и 24 мг/кг) дозозависимо уменьшали регистрируемый параметр. Мirtазапин (12 и 36 мг/кг) также сокращал общее время иммобильности животных, однако четкой зависимости эффекта от дозы выявлено не было. Психотропные эффекты комбинаций атипичного антидепрессанта мirtазапина с сертралином и пароксетином достоверно отличались от контрольных значений и были сопоставимы с индивидуальными эффектами СИОЗС в аналогичных дозах.

Таблица 1. Индивидуальное и комбинированное действие миртазапина, сертралина и пароксетина в тесте «подвешивание за хвост» у мышей линии C57Bl/6 по критерию «продолжительность иммобильности»

Группа	Доза, мг/кг	Время иммобильности, секунды
<i>Комбинация миртазапина с сертралином</i>		
Контроль	–	162 (145–174)
Миртазапин	12	99 (89–128)*
	36	102 (77–117)*
Сертралин	10	63 (54–74)*
	30	22 (16–35) *#
Комбинация миртазапин сертралин	12	68 (59–81)*@
	10	
Комбинация миртазапин сертралин	36	24 (12–38)*@
	30	
<i>Комбинация миртазапина с пароксетином</i>		
Контроль	–	151 (139–165)
Миртазапин	10	107 (97–123)*
	30	82 (69–102)*
Пароксетин	8	101 (76–109)*
	24	64 (42–85)*#
Комбинация миртазапин пароксетин	13	91 (75–107)*
	8	
Комбинация миртазапин пароксетин	36	68 (47–78)*
	24	

Примечание. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75%), в каждой группе $n = 6$; * – различия достоверны по сравнению с контролем; # – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей более низкую дозу антидепрессанта; @ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей эквивалентную дозу миртазапина (U-критерий Манна-Уитни, $p \leq 0,05$).

Изучение комбинаций миртазапина с эсциталопрамом и флувоксамином выполнено в тесте «вынужденное плавание», результаты исследования представлены в таблице 2.

Как эсциталопрам (6 и 18 мг/кг), так и пароксетин (8 и 24 мг/кг) дозозависимо уменьшали общее время иммобильности животных. Миртазапин (12 и 36 мг/кг) также как в предыдущем тесте достоверно уменьшал исследуемый показатель. Антидепрессивный потенциал испытанных комбинаций не отличался от потенциала индивидуальных соединений в аналогичных дозах.

На основании полученных данных можно заключить, что фармакодинамический потенциал комбинаций миртазапина с каждым из испытанных СИОЗС (сертралином, эсциталопрамом, пароксетином и флувоксамином) сопоставим с их индивидуальным действием.

Оценка общего состояния по методике S. Irwin показала, что антидепрессанты и их комбинации в испытанных дозах не оказывают значимого влия-

Таблица 2. Индивидуальное и комбинированное действие миртазапина, эсциталопрама и флувоксамина в тесте «вынужденное плавание» у мышей линии CBA по критерию «продолжительность иммобильности»

Группа	Доза, мг/кг	Время иммобильности, секунды
<i>Комбинация миртазапина с эсциталопрамом</i>		
Контроль	–	179 (169–189)
Миртазапин	12	117 (95–126)*
	36	101 (85–121)*
Эсциталопрам	6	131 (112–140)*
	18	93 (54–103)*#
Комбинация миртазапин эсциталопрам	12	131 (121–142)*
	6	
Комбинация миртазапин эсциталопрам	36	122 (93–133)*
	18	
<i>Комбинация миртазапина с флувоксамином</i>		
Контроль	–	187 (175–193)
Миртазапин	12	128 (101–138)*
	36	99 (76–115)*
Флувоксамин	12	149 (133–154)*
	36	113 (94–125)*#
Комбинация миртазапин флувоксамин	12	101(93–126)*
	12	
Комбинация миртазапин флувоксамин	36	97 (73–125)*
	36	

Примечание. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75%), в каждой группе $n = 6$; * – различия достоверны по сравнению с контролем; # – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей более низкую дозу антидепрессанта (U-критерий Манна-Уитни, $p \leq 0,05$).

ния на вегетативный и неврологический статус животных.

Атипичный антидепрессант миртазапин является антагонистом α_2 -адренорецепторов, которые расположены на пресинаптических терминалях адренергических и серотонинергических нейронов. Эти рецепторы участвуют в регуляции высвобождения норадреналина и серотонина в синаптическую щель – при их стимуляции выброс нейромедиаторов снижается, при блокаде же, напротив, выброс норадреналина и серотонина за счет нарушения отрицательной обратной связи усиливается. Миртазапин также способен блокировать 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃-серотониновые рецепторы. При этом, связываясь с 5-HT_{2A/2C} серотониновыми рецепторами на ГАМК-ергических интернейронах нейронах ствола мозга атипичный антидепрессант устраняет угнетающее влияние серотонинергической системы и повышает внеклеточные уровни норадреналина и дофамина в префронтальной коре – отделе головного мозга, в котором нарушение моноаминергической нейротрансмиссии ответственно за развитие симптомов депрессии. Наиболее значимыми побочными эффектами миртазапина являются:

□ Оригинальные научные публикации

сонливость, седация, гипотензия, увеличение массы тела [9]. По эффективности терапии депрессивных расстройств мirtазапин сопоставим с ингибиторами нейронального захвата моноаминов [8].

Что касается СИОЗС, то все представители этой группы антидепрессантов избирательно блокируют белки-переносчики серотонина и повышают внутрисинаптическое содержание медиатора в ЦНС. Действуют они в области пресинаптических окончаний аксонов и соматодендритических окончаний серотонинергических нейронов. СИОЗС являются средствами первого ряда в терапии депрессивных расстройств, однако эффективность монотерапии любым из них не превышает 30% (выздоровление или клиническая ремиссия расценивается как полное отсутствие симптомов депрессии), при этом больные часто отказываются от фармакотерапии СИОЗС вследствие непереносимости побочных эффектов. К наиболее значимым из них можно отнести следующие: нарушения со стороны ЦНС – агитация, тревога, панические атаки, акатизия, дистония, психомоторная заторможенность; нарушение половой функции – снижение либидо, аноргазмия, эректильная дисфункция; со стороны желудочно-кишечного тракта – рвота и тошнота, усиление перистальтики, диарея, болезненные спазмы [9].

Дизайн настоящего исследования не позволяет оценить отсроченные эффекты комбинаций, но полученные результаты свидетельствуют о том, что атипичный антидепрессант мirtазапин не препятствует проявлению «ранних» эффектов СИОЗС и может назначаться в комбинации со средствами этой группы для начального лечения впервые выявленных депрессивных расстройств. Эти комбинации перспективны с позиций минимизации побочных эффектов антидепрессивной терапии, так как подавляющее большинство побочных эффектов средств из группы СИОЗС обусловлены неизбирательной стимуляцией различных подтипов 5-HT серотониновых рецепторов при значительном повышении уровня серотонина в синапсах. Мirtазапин, являясь антагонистом названных рецепторов, может нивелировать последствия их избыточной стимуляции. Так, блокада 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецепторов миндалевидного тела и вентромедиального отдела префронтальной коры может устранять агитацию и тревогу, блокада этих же рецепторов на уровне спинного мозга восстанавливает спинальные рефлексии и нормализует сексуальную функцию. Блокада 5-HT₃ рецепторов гипоталамуса устраняет рвоту и тошноту, 5-HT₃ рецепторов желудочно-кишечного тракта – диарею и болезненные спазмы [8, 9].

Таким образом, комбинированное применение СИОЗС с мirtазапином на начальных этапах терапии депрессивных расстройств оправдано, прежде всего, с позиций повышения переносимости. Повышение переносимости СИОЗС и улучшение качества жизни будут увеличивать комплаентность больных

начальной фармакотерапии. Данное обстоятельство трудно переоценить с позиций долгосрочного положительного прогноза – при длительной неэффективной терапии с частой сменой антидепрессантов риски развития рецидивов, резистентности к фармакотерапии и хронизации заболевания возрастают многократно.

Выводы

1. Психотропные эффекты комбинаций атипичного антидепрессанта мirtазапина с сертралином, эсциталопрамом, пароксетином и флувоксамином в модельных условиях неизбежного авersive воздействия (тестах «вынужденное плавание» и «подвешивание за хвост») у мышей сопоставимы с эффектами входящих в их состав СИОЗС.

2. Комбинации мirtазапина с СИОЗС являются перспективными для расширенного доклинического изучения с позиций разработки на их основе новых антидепрессивных средств комбинированного состава или новых фармакотерапевтических тактик для начального лечения депрессии.

Литература

1. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – 827 с.
2. Blier, P. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study / *Am. J. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167. – P. 281–288.
3. Carpenter, L. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine // *Biol. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 51. – P. 183–188.
4. Castagne, V. 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.
5. Cryan, J. F. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice / *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2005. – Vol. 29. – P. 571–625.
6. Irwin, S. Comprehensive observational assessment: a systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse / *Psychopharmacology*. – 1968. – Vol. 13. – P. 222–257.
7. 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.
8. Schatzberg, A. F. The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology – 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2010. – 1858 p.
9. Stahl, S. M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications – 3rd ed. – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.
10. *The guide for the care and use of laboratory animals*. – 8th ed. – Washington, DC: The National Academy Press, 2012. – 220 p.

Поступила 16.11.2015 г.