

Гайдук А. В.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМБИНАЦИЙ ВЕНЛАФАКСИНА С АМИТРИПТИЛИНОМ И ЭСЦИТАЛОПРАМОМ

*Белорусский государственный медицинский университет
Кафедра фармакологии*

В настоящее время ведущей тактикой лечения больных с впервые выявленным депрессивным расстройством является монотерапия антидепрессантами в течение 8–10-недельного периода. При ее реализации примерно 50–60 % больных отвечают на лечение и только 30–40 % достигают ремиссии. Повторные попытки монотерапии не дают существенного прироста эффективности, но обеспечивают прогрессивный рост частоты побочных реакций и формирование резистентности к антидепрессантам. Пропорционально возрастают риски рецидивирования и хронизации заболевания. Одним из перспективных, теоретически обоснованных подходов повышения результативности лечения депрессии на начальных этапах является использование комбинаций антидепрессантов, которые различным образом модулируют моноаминергическую нейротрансмиссию в ЦНС с целью достижения фармакологического синергизма [3].

Настоящая работа посвящена экспериментальному изучению психотропных эффектов комбинаций ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН) венлафаксина с трициклическим антидепрессантом (ТЦА) amitриптилином и препаратом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) эсциталопрамом.

Материалы и методы

Изучение антидепрессивного потенциала комбинаций венлафаксина с ТЦА amitриптилином и СИОЗС эсциталопрамом выполнено в тестах «подвешивание за хвост» и «вынужденное плавание», которые моделируют неизбежные авersive ситуации. Антидепрессивное действие в них оценивают по сокращению продолжительности «периодов отчаяния» (периодов иммобильности) [1]. Эксперименты выполнены на мышах-самцах линий СВА и С57В1/6 массой 18–24 г [2]. В каждом исследовании животные были разделены на 7 групп ($n = 6$ в каждой). Изучение индивидуальных и сочетанных влияний антидепрессантов на двигательную активность животных выполнено в тесте «открытое поле».

Реагенты и субстанции: венлафаксин (EGIS PLC, Венгрия), amitриптин (H. Lundbeck A/S, Дания), эсциталопрам (H. Lundbeck A/S, Да-

ния). Испытуемые соединения вводили за 1 час до тестирования в желудок через зонд в виде суспензии на 1%-ном крахмальном геле в объеме 20 мл/кг массы тела. Животные контрольных групп получали эквивалентное количество 1%-ного крахмального геля.

Тест «подвешивание за хвост» выполняли на мышах линии С57В1/6. В работе использовали установку, позволяющую обеспечить стандартные условия выполнения теста. Тестирование продолжалось 6 мин с регистрацией суммарного времени иммобильности.

Тест «вынужденное плавание» выполняли на мышах линии СВА. Животных на 6 минут помещали в прозрачный стеклянный цилиндр высотой 40 см и диаметром 10 см, заполненный водой на 10 см (температура воды 25 ± 2 °С). В течение последних 4 минут производилась регистрация общего времени иммобильности [1].

Тест «открытое поле» выполняли на мышах двух вышеуказанных линий. Для выполнения теста использовали установку, пол которой (50×50 см) разделен на 25 квадратов равных размеров, высота ее стенок 40 см. Двигательную активность животных оценивали по количеству пересеченных квадратов. Длительность сеанса тестирования составляла 5 мин.

Статистическую обработку результатов исследований выполняли с использованием ППП Statistica 6.1. Полученные данные представлены в виде медианы, максимальных и минимальных значений времени иммобильности (в секундах). 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 $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении психотропных эффектов венлафаксина, amitриптилина и их комбинации в тесте «подвешивание за хвост» время иммобильности животных в контрольной группе составило 148 с (106–183). Оба антидепрессанта и венлафаксин (7 и 21 мг/кг), и amitриптилин (7 и 21 мг/кг) дозозависимо уменьшали регистрируемый параметр — 80 с (62–103), 49 с (33–78), 95 с (76–123) и 49 с (29–75) соответственно ($p < 0,05$). Комбинация антидепрессантов «7 мг/кг венлафаксина + 7 мг/кг amitриптилина» снижала время иммобильности животных до 79 с (39–94) ($p < 0,05$), что было сопоставимо с индивидуальными эффектами ее компонентов. При назначении комбинации «21 мг/кг венлафаксина + 21 мг/кг amitриптилина» время иммобильности уменьшилось в 7 раз в сравнении с контролем и составило 21 с (15–38), достоверно отличаясь от аналогичных показателей для групп, получавших как ИОЗСиН, так и ТЦА в соответствующих дозах ($p < 0,05$).

При изучении антидепрессивного потенциала венлафаксина, эсциталопрама и их комбинации в тесте «вынужденное плавание» в контрольной группе животных время иммобильности составило 201 с (185–208). Вен-

лафаксин 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 дозе 6 мг/кг уменьшилось на 25% и составило 149 с (133–164), подобный эффект наблюдался и при назначении 18 мг/кг — 143 с (103–153) ($p < 0,05$). Комбинация антидепрессантов «7 мг/кг венлафаксина + 6 мг/кг эсциталопрама» уменьшала регистрируемый параметр в 1,5 раза — 119 с (79–148) ($p < 0,05$), достоверно отличаясь по эффективности как от ИОЗСиН, так и от СИОЗС в аналогичных дозах ($p < 0,05$). Комбинация «21 мг/кг венлафаксина + 18 мг/кг эсциталопрама» снижала общее время неподвижности животных до 117 с (105–151) ($p < 0,05$), что было сравнимо с индивидуальными эффектами ее компонентов.

В тесте «открытое поле» венлафаксин, amitриптилин и эсциталопрам, а также испытываемые комбинации антидепрессантов не оказывали значимого влияния на двигательную активность животных в дозах, эффективных в тестах «подвешивание за хвост» и «вынужденное плавание» (табл.).

Таблица

Индивидуальное и комбинированное действие венлафаксина с amitриптилином и эсциталопрамом в тесте «открытое поле» у мышей линий C57Bl/6 и CBA по критерию «количество посещенных квадратов»

Группа	Доза (мг/кг)	Количество посещенных квадратов
<i>Комбинация венлафаксина и amitриптилина (мышь линии C57Bl/6)</i>		
Контроль	–	142 (114–155)
Венлафаксин	7	126 (118–137)
	21	144 (135–154)
Amitриптилин	7	125 (114–144)
	21	143 (111–152)
Комбинация венлафаксин amitриптилин	7	126 (106–154)
	7	
Комбинация венлафаксин amitриптилин	21	131 (106–155)
	21	
<i>Комбинация венлафаксина и эсциталопрама (мышь линии CBA)</i>		
Контроль	–	133 (114–148)
Венлафаксин	7	129 (117–145)
	21	129 (112–137)
Эсциталопрам	6	131 (114–142)
	18	130 (117–134)
Комбинация венлафаксин эсциталопрам	7	137 (111–147)
	6	
Комбинация венлафаксин эсциталопрам	21	126 (115–132)
	18	

Примечание. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75 %), в контрольных группах $n = 12$, в остальных $n = 6$.

Таким образом, в двух поведенческих тестах установлено, что при совместном назначении ИОЗСиН венлафаксина с ТЦА амитриптилином и СИОЗС эсциталопрамом антидепрессанты взаимно усиливают психотропные эффекты друг друга. Результаты, полученные в тесте «открытое поле», позволяют исключить возможность неспецифического активирующего влияния испытуемых соединений и их комбинаций на локомоторную активность животных. В связи с этим можно констатировать, что увеличение двигательной активности мышей (уменьшение общего времени иммобильности) в тестах «подвешивание за хвост» и «вынужденное плавание» обусловлено непосредственно психотропными эффектами (антидепрессивным действием) венлафаксина, амитриптилина, эсциталопрама и их сочетаний. На основании имеющихся в настоящее время данных о фармакодинамическом профиле изучаемых антидепрессантов, можно предположить, что синергизм венлафаксина с амитриптилином и эсциталопрамом обусловлен одновременным усилением их влияний на три ключевые моноаминергические системы в ЦНС — серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую.

Вывод. Установлен синергичный характер взаимодействий ИОЗСиН венлафаксина с ТЦА амитриптилином и СИОЗС эсциталопрамом, обусловленный одновременным усилением влияний антидепрессантов на серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую системы головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Rodent models of depression : forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice / V. Castagne [et al.] // Curr. Protoc. Neurosci.* 2011. S. 55. P. 8.10A.1–8.10A.14.
2. *Jacobson, L. H.* Feeling strained? Influence of genetic background on depression-related behavior in mice : a review / L. H. Jacobson // *Behav. Genet.* 2007. Vol. 37. P. 171–213.
3. *Stahl, S. M.* Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications / S. M. Stahl. 3rd ed. UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2008. 1117 p.

Gaiduk A. V.

Pharmacodynamic potential of combinations venlafaxine with amitriptyline and escitalopram

In tail suspension test carried out on male C57Bl/6 mice and in forced swimming test carried out on male CBA mice was determined synergic effect of combinations venlafaxine with amitriptyline and escitalopram on animal behavior dependent on monoaminergic neurotransmission.

Combinations of venlafaxine with amitriptyline and escitalopram are need for subsequent studies with the view of future using as a new combined antidepressant drugs.