

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ОТДЕЛЬНЫХ КОМБИНАЦИЙ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Гайдук А. В., Бизунок Н.А

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Согласно доминирующей теории, к развитию эндогенной депрессии приводят множественные нарушения в согласованной работе разных моноаминергических систем головного мозга, таких как серотонинергическая, норадренергическая и дофаминергическая. Эффективность же всех используемых в клинике антидепрессантов объясняется усилением моноаминергической нейротрансмиссии. При этом только 2/3 больных с впервые выставленным диагнозом депрессивного расстройства отвечают снижением тяжести симптомов заболевания на стандартную (восьминедельную) монотерапию антидепрессантами, и лишь 1/3 из них достигает устойчивой ремиссии [1]. Недостаточная эффективность существующих фармакотерапевтических тактик заставляет разрабатывать новые подходы и новые лекарственные средства. Исследования в этом направлении показали, что некоторые средства, влияющие на несколько медиаторных систем, имеют преимущества в эффективности. Среди таких можно выделить, например, трициклическое соединение амитриптилин, который получил признание как самый эффективный антидепрессант XX века. Однако, более высокая результативность такой фармакотерапии часто сопровождается ухудшением переносимости: низкая избирательность действия является причиной многочисленных побочных эффектов [4].

Одним из наиболее перспективных подходов, позволяющим повысить эффективность, улучшить переносимость и снизить токсические риски, является применение синергичных комбинаций антидепрессантов с различными молекулярными механизмами действия. В отличие от соединений с низкой избирательностью действия, комбинации высокоселективных средств позволяют добиться эффекта за счет топически дифференцированного изменения нейротрансмиссии, что может выражаться во взаимном усилении основного фармакологического эффекта и нивелировании или ослаблении ряда побочных [13].

Настоящая работа посвящена изучению комбинаций антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) сертралина и эсциталопрама с венлафаксином – ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН) и трициклическим антидепрессантом (ТЦА) амитриптилином.

Материалы и методы исследования. Изучение психотропных эффектов сертралина, эсциталопрама, амитриптилина, венлафаксина и их комбинации выполнено в тестах, традиционно используемых в психофармакологии для скрининга антидепрессантов – тесте «вынужденное плавание» (Forced Swimming Test (FST)) и тесте «подвешивание за хвост» (Tail Suspension Test (TST)). Антидепрессивное действие в них оценивают по сокращению продолжительности периодов иммобильности животных («периодов отчаяния») в неизбежных аверсивных ситуациях [11]. Изучение индивидуальных и сочетанных влияний

антидепрессантов на двигательную активность животных выполнено в тесте «открытое поле» (Open Field Test (OFT)), общее состояние животных оценивали на всех этапах исследования по Irwin S [8,9].

Эксперименты выполнены на 2-х видах лабораторных животных, линии которых традиционно используются в названных испытаниях – крысы линии Wistar, мыши линии C57Bl/6 и CBA [10]. 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, требованиям Надлежащей лабораторной практики (GLP), рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению антидепрессантов и методическим принципам комбинаторной фармакологии [3,6].

Реагенты и субстанции: сертралин (Pfizer Italia S.r.l. Latina, Италия), эсциталопрам и amitриптилин (H. Lundbeck A/S, Дания), венлафаксин (EGIS PLC, Венгрия). Испытуемые соединения вводили в желудок через зонд в виде суспензии на 1%-ном крахмальном геле в эффективных дозах в объеме 5 мл/кг веса (крысы) и 20 мл/кг веса (мыши), животные контрольных групп получали эквивалентное количество растворителя. В каждом эксперименте животные были разделены на 7 групп (не менее 6 животных в каждой).

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

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием ППП Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.1. Для установления соответствия количественных данных нормальному распределению использовали критерий Шапиро–Уилка (W-тест), корректность применения параметрических методов анализа межгрупповых различий оценивали по результатам сравнения внутригрупповых дисперсий с использованием критерия Левена. Для обнаружения межгрупповых различий показателей выполняли однофакторный дисперсионный анализ вариаций (ANOVA) с апостериорными сравнениями (post-hocanalysis) по критерию Ньюмена–Кеулса. Уровень статистической значимости (α) во всех случаях принимали равным 0,05 ($p \leq 0,05$) [2].

При наличии линейной зависимости эффекта от дозы для антидепрессантов и их комбинаций характер фармакодинамических взаимодействий оценивали на основании расчета комбинаторного индекса (combination index, CI):

$$CI = \sum_{j=1}^n \frac{(D)_j}{(D_x)_j},$$

где $(D)_j$ – доза лекарственного средства, оказывающая эффект определенной силы при комбинированном назначении; $(D_x)_j$ – доза лекарственного средства, оказывающая аналогичный эффект при индивидуальном назначении.

$CI < 1$ отражает синергизм, $CI = 1$ – аддитивный эффект, $CI > 1$ – антагонизм компонентов комбинации [6].

Индекс снижения дозы (dose-reduction index, DRI) показывает, во сколько раз можно снизить дозу каждого компонента в комбинации для получения эф-

фекта, сравнимого с эффектом каждого вещества в отдельности, и рассчитывается по формуле:

$$DRI_j = \frac{(D_x)_j}{(D)_j}$$

При отсутствии дозовой зависимости хотя бы для одного из компонентов комбинации характер фармакодинамических взаимодействий оценивали по методу Webb J.L. (1963) с использованием индекса фармакодинамического взаимодействия (farmacodynamic interaction index, FII):

$$FII=1-(1-EA) \cdot (1-EB)$$

где EA и EB – эффекты данных доз веществ A и B (представляют собой модифицированные доли ответа биосистемы в сравнении с контролем).

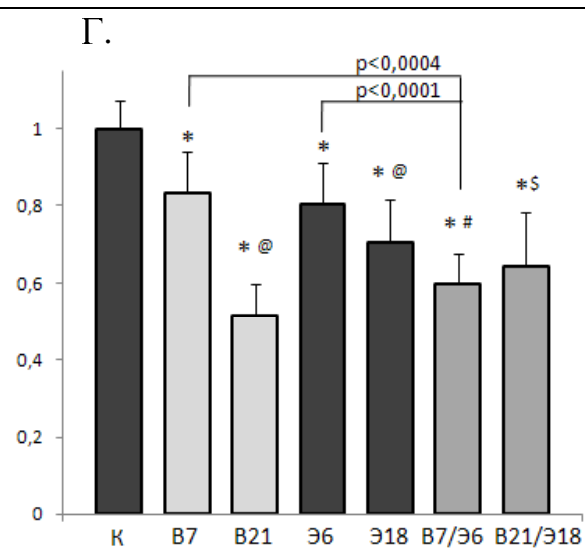
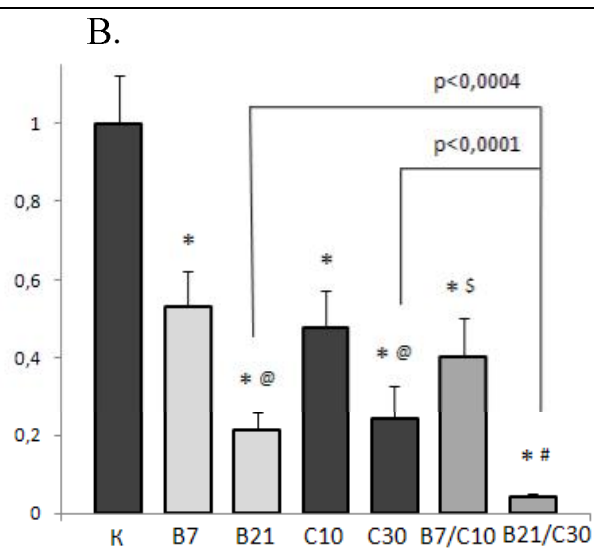
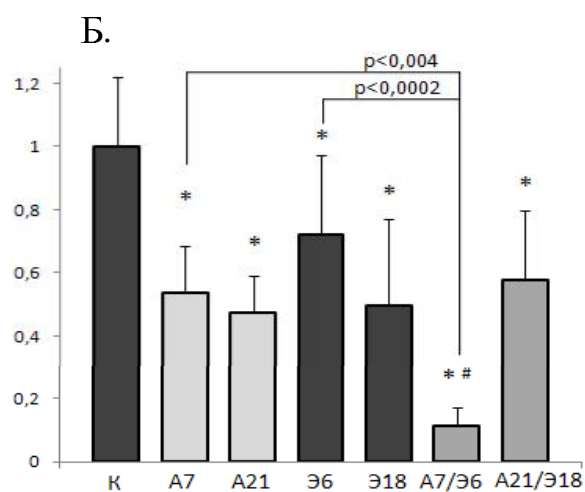
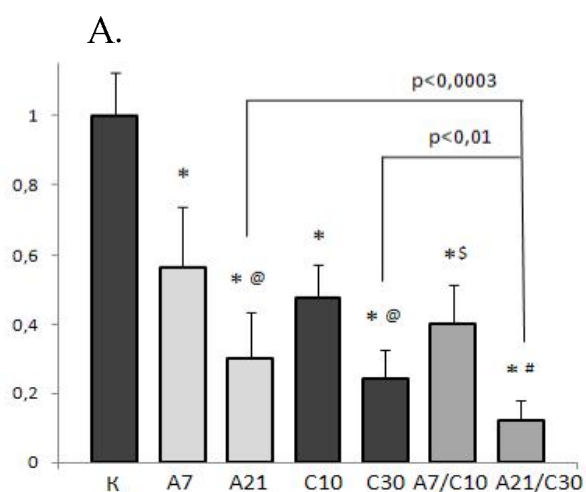
FII при этом показывает критическое значение эффекта комбинации (EC), свидетельствующее об аддитивном взаимодействии её компонентов. Соотношение FII к EC обозначали как индекс Веба (Webb index, WI). Синергизм или антагонизм устанавливали на основании сравнения индивидуальных эффектов антидепрессантов (EA и EB) с эффектом их комбинации (EC) в сопоставлении с WI: $EC > EA$ и EB , $WI < 0,95$ – синергизм; $EC \geq EA$ и (или) EB , $WI = 0,95-1,05$ – аддитивное взаимодействие; $EC \leq EA$ и (или) EB , $WI > 1,05$ – антагонизм [15].

Результаты и их обсуждение. Изучение комбинаций антидепрессантов выполняли в TST и FST у мышей и в FST у крыс.

В экспериментах с использованием мышей анализ результатов взаимодействия amitriptилина (21 мг/кг) и сертралина (30 мг/кг) показал, что в диапазоне доз, обеспечивающих при индивидуальном назначении 70% эффект ($\sim ED_{70}$), антидепрессанты демонстрируют фармакологический синергизм (прирост эффекта комбинации по отношению к более эффективному из её компонентов в % (ΔE) = +49%, $p < 0,01$; $CI = 0,81$) (рисунок 1 А). Индексы снижения дозы показывают, что для достижения эффекта комбинации дозы антидепрессантов могут быть снижены в 2-3 раза ($DRI_{\text{амитриптилина}} = 3,2$; $DRI_{\text{сертралина}} = 2,7$). Данные, полученные при испытании комбинации amitriptилина (7 мг/кг) с эсциталопрамом (6 мг/кг) ($\Delta E = +79\%$, $p < 0,004$; $WI = 0,69$) также позволяют рассматривать взаимодействие компонентов как синергическое (рисунок 1 Б).

Установлено, что паттерн взаимодействия венлафаксина с СИОЗС подобен таковому amitriptилина с СИОЗС. При комбинированном применении венлафаксина с сертралином (21 мг/кг венлафаксина + 30 мг/кг сертралина; $\Delta E = +79\%$, $p < 0,0004$; $CI = 0,43$) и эсциталопрамом (7 мг/кг венлафаксина + 6 мг/кг эсциталопрама; $\Delta E = +26\%$, $p < 0,0004$; $CI = 0,64$) антидепрессанты усиливают специфические эффекты друг друга (рисунок 1 В, Г). Рассчитанные DRI свидетельствуют о возможности снижения доз каждого из компонентов комбинаций в 2-4 раза.

При комбинированном использовании венлафаксина с amitriptилином (в дозах 21 мг/кг) антидепрессанты взаимодействуют синергически ($\Delta E = +50\%$, $p < 0,009$, $CI = 0,78$).



Примечание – Время иммобильности представлено в долях по отношению к контролю (среднее значение + стандартное отклонение). К – контроль; А7 и А21 – амитриптилин в дозах 7 и 21 мг/кг; С10 и С30 – сертралин в дозах 10 и 30 мг/кг; Э6 и Э18 – эсциталопрам в дозах 6 и 18 мг/кг; В7 и В21 – венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг; А7/С10 и А21/С30 – комбинации амитриптилина и сертралина; А7/Э6 и А21/Э18 – комбинации амитриптилина и эсциталопрама; В7/С10 и В21/С30 – комбинации венлафаксина и сертралина; В7/Э6 и В21/Э18 – комбинации венлафаксина и эсциталопрама; * – различия достоверны в сравнении с контролем; @ – различия достоверны в сравнении с группой, получавшей более низкую дозу соответствующего антидепрессанта; § – различия достоверны в сравнении с группой, получавшей амитриптилин/венлафаксин в аналогичной дозе; # – различия достоверны по сравнению с группами, получавшими индивидуальные соединения в аналогичных дозах (критерий Ньюмена-Кеулса, $p \leq 0,05$).

Рисунок 1 А-Г. – Индивидуальное и комбинированное действие амитриптилина и венлафаксина с сертралином (мыши линии С57В1/6, ТСТ) и эсциталопрамом (мыши линии СВА, FST) по критерию «продолжительность иммобильности»

При изучении влияний синергических у мышей комбинаций антидепрессантов на общее состояние и поведение животных в тесте OFT установлено, что комбинации амитриптилина (7-21 мг/кг) с сертралином (10-30 мг/кг) и эсцита-

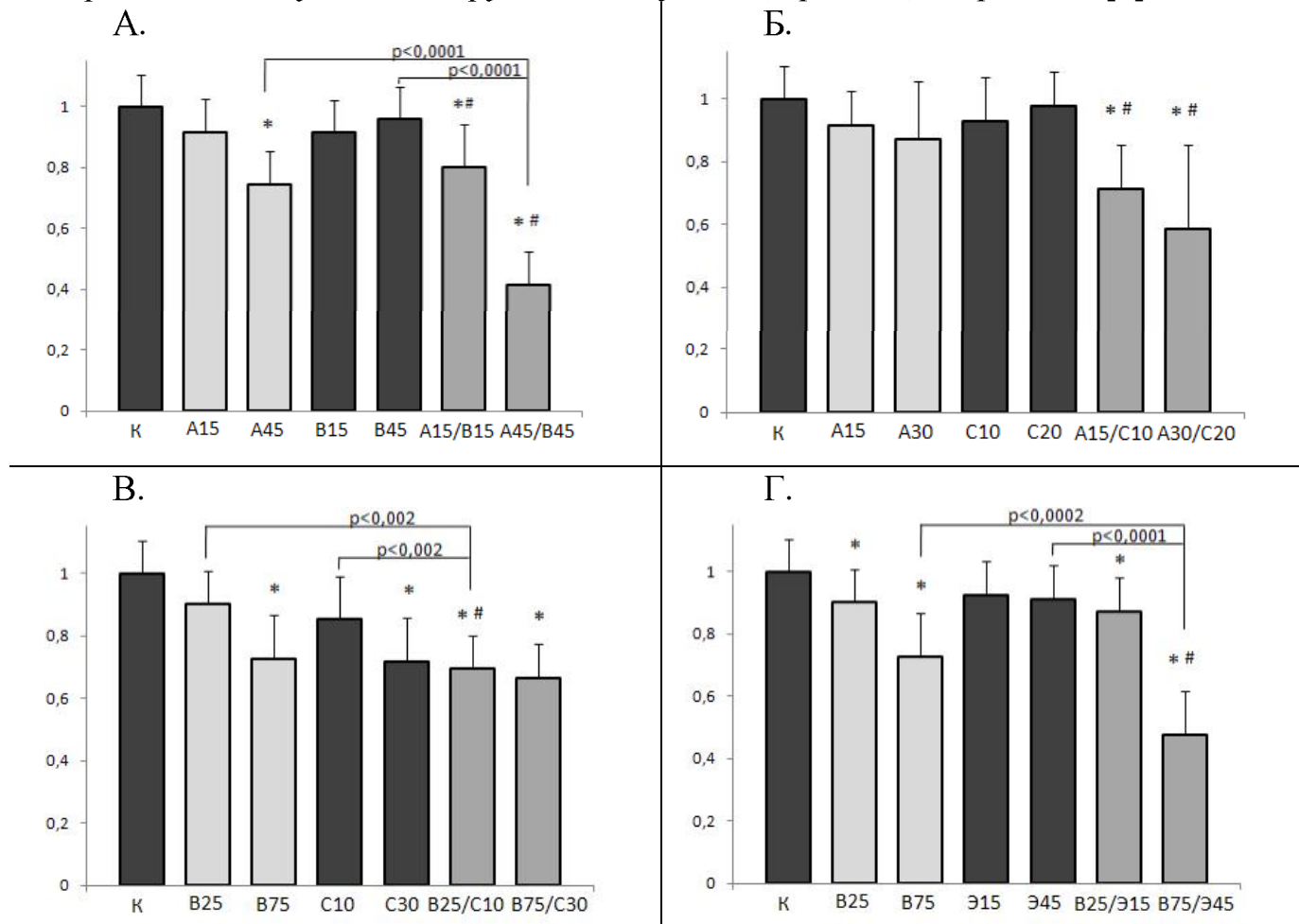
лопрамом (6-18 мг/кг), венлафаксина с сертралином (10-30 мг/кг) и эсциталопрамом (6-18 мг/кг), а также amitриптилина (7-21 мг/кг) с венлафаксином (7-21 мг/кг) не оказывают значимого влияния на вегетативный и эмоционально-поведенческий статус и локомоторную активность мышей. Отсутствие общего психостимулирующего действия у синергических комбинаций антидепрессантов свидетельствует о том, что их высокая эффективность в тестах TST и FST является следствием синергического повышения специфической антидепрессивной активности компонентов.

В исследовании было установлено, что характер взаимодействия антидепрессантов, выявленный в тестах на мышах, воспроизводится в FST у крыс. Так, на обоих дозовых уровнях характерно взаимное усиление эффектов для комбинаций amitриптилина (15-30 мг/кг) с венлафаксином (15-45 мг/кг) и сертралином (10-20 мг/кг) ($\Delta E = +14-45\%$, $p < 0,0001$; $WI = 0,42-0,37$ и $\Delta E = +23-33\%$, $p < 0,05$; $WI = 0,43-0,35$, соответственно) (рисунок 2 А,Б). Обнаружено, что при комбинированном применении венлафаксина с сертралином (25 мг/кг + 10 мг/кг, соответственно) и эсциталопрамом (75 мг/кг + 45 мг/кг, соответственно) антидепрессанты также взаимодействуют синергически ($\Delta E = +24\%$, $p < 0,002$; $WI = 0,5$ и $\Delta E = +35\%$, $p < 0,0002$; $WI = 0,63$, соответственно) (рисунок 2 В,Г). Для комбинации amitриптилина (15-45 мг/кг) с эсциталопрамом (20-60 мг/кг) выявлено аддитивное усиление эффектов ($\Delta E = +14\%$, $p < 0,05$; $WI = 0,98$).

В последние десятилетия СИОЗС являются средствами первой линии в терапии депрессивных расстройств. Среди всех представителей данной группы сертралин и эсциталопрам обладают лучшим профилем безопасности [7]. Механизм действия СИОЗС заключается в избирательной блокаде белков-переносчиков серотонина и повышении внеклеточного (внутрисинаптического) содержания нейромедиатора в ЦНС [5]. Сертралин дополнительно способен блокировать работу белков-переносчиков дофамина. Среди наиболее значимых побочных эффектов СИОЗС можно выделить следующие: нарушения со стороны ЦНС – ажитация, тревога, панические атаки, акатизия, дистония, психомоторная заторможенность; нарушение половой функции – снижение либидо, эректильная дисфункция; со стороны желудочно-кишечного тракта – рвота и тошнота, диарея, болезненные спазмы [12].

Что касается эталонного трициклического соединения amitриптилина и ИОЗСиН венлафаксина (наряду с СИОЗС является средством первой линии в терапии депрессии), то оба антидепрессанта нарушают работу белков-переносчиков серотонина и норадреналина, препятствуя обратному нейрональному захвату этих медиаторов. Результатом является повышение внеклеточных уровней биогенных аминов в ЦНС и усиление серотонинергической и норадренергической нейротрансмиссий. Кроме того, эти антидепрессанты повышают уровень дофамина в префронтальной коре, нарушения моноаминергической нейротрансмиссии в которой критичны для развития симптомов депрессии. В префронтальной коре отсутствуют белки-переносчики дофамина, а их функцию выполняют транспортные белки норадреналина, поэтому нарушение работы этих белков ведет к одновременному приросту концентраций норадреналина и дофамина [12]. Профиль же безопасности венлафаксина и amitриптилина усту-

пает профилю СИОЗС и характеризуется значительным количеством побочных эффектов: со стороны центральной нервной системы – головная боль, бессонница, тремор, судороги; со стороны сердечнососудистой системы – тахикардия, аритмии, повышение артериального давления; со стороны пищеварительной системы – диспепсия, констипация; со стороны мочеполовой системы – задержка мочеиспускания, нарушения эякуляции, эрекции, аноргазмия [5].



Примечание – Время иммобильности представлено в долях по отношению к контролю (среднее значение + стандартное отклонение). К – контроль; A15, A30 и A45 – амитриптилин в дозах 15, 30 и 45 мг/кг; B15, B25, B45 и B75 – венлафаксин в дозах 15, 25, 45 и 75 мг/кг; C10 и C30 – сертралин в дозах 10 и 30 мг/кг; Э15 и Э45 – эсциталопрам в дозах 15 и 45 мг/кг; A15/C10 и A30/C20 – комбинации амитриптилина и сертралина; A15/B15 и A45/B45 – комбинации амитриптилина и венлафаксина; B25/C10 и B75/C30 – комбинации венлафаксина и сертралина; B25/Э15 и B75/Э45 – комбинации венлафаксина и эсциталопрама; * – различия достоверны в сравнении с контролем; # – различия достоверны по сравнению с группами, получавшими индивидуальные соединения в аналогичных дозах (критерий Ньюмена-Кеулса, $p \leq 0,05$).

Рисунок 2 А-Г. – Индивидуальное и комбинированное действие амитриптилина, венлафаксина, сертралина и эсциталопрама (крысы линии Wistar, FST) по критерию «продолжительность иммобильности»

В настоящем исследовании изучен фармакодинамический потенциал и переносимость комбинаций СИОЗС сертралина и эсциталопрама с ТЦА амитриптилином и ИОЗСиН венлафаксином, а также амитриптилина с венлафакси-

ном. Для всех сочетаний в экспериментальных условиях – тестах «подвешивание за хвост» и «вынужденное плавание» у мышей и крыс, моделирующих условия неизбежного аверсивного воздействия, установлен синергический характер взаимодействия антидепрессантов. Взаимное усиление психотропных эффектов лекарственных средств, очевидно, обусловлено их одновременным однонаправленным действием на три ключевые системы биогенных аминов в ЦНС: серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую [12].

Усиливая нарушенную при депрессии моноаминергическую нейротрансмиссию в различных отделах головного мозга, вышеназванные синергичные комбинации способны нивелировать подавляющее большинство симптомов заболевания [13]. При этом совместное назначение антидепрессантов не только оправдано с позиции результативности терапии, но и с позиции ее безопасности. Фармакодинамический синергизм антидепрессантов позволяет уменьшить их дозы в комбинации, что минимизирует побочные эффекты и токсические риски каждого из них.

На основании полученных результатов можно констатировать, что комбинации amitriptилина и венлафаксина с сертралином и эсциталопрамом, amitriptилина и венлафаксина являются перспективными для дальнейшего всестороннего изучения с позиции разработки новых антидепрессивных средств комбинированного состава, а также новых алгоритмов лечения больных, страдающих депрессивными расстройствами.

Выводы

1. В тестах неизбежного аверсивного воздействия TST и FST у мышей антидепрессанты, блокирующие обратный нейрональный захват моноаминов, amitriptилин и венлафаксин реализуют сходные паттерны взаимодействия со средствами из группы СИОЗС – синергически взаимодействуют с сертралином и эсциталопрамом, а также взаимно усиливают эффекты друг друга.

2. Результаты изучения синергических у мышей комбинаций антидепрессантов воспроизводятся в эксперименте у крыс.

3. Синергические комбинации антидепрессантов в эффективных дозах не изменяют вегетативный статус, локомоторную активность и эмоционально-поведенческую реактивность животных в сравнении с контролем.

4. Комбинации ТЦА amitriptилина с СИОЗС сертралином и эсциталопрамом, ИОЗСиН венлафаксина с СИОЗС сертралином и эсциталопрамом, а также amitriptилина с венлафаксином являются перспективными для дальнейшего детального доклинического изучения с целью разработки на их основе новых лекарственных средств и фармакотерапевтических подходов к лечению депрессивных расстройств.

Литература

1. Психиатрия: национальное руководство / Т.Б. Дмитриева [и др.]; под общ. ред. Т.Б. Дмитриевой. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009 – 1000 с.

2. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. –М.: МедиаСфера, 2002 – 312 с.
3. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев - Москва, 2005. – 827 с.
4. Amitriptyline versus the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials / C. Barbui [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178. – P. 129-144.
5. Antidepressants, antipsychotics, anxiolytics / H. Buschmann [et al.] – WILEY-VCH: Verlag GmbH & Co., 2007. – 1214 p.
6. Chou, T. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T. Chou // *Pharmacological reviews*. – 2006. – V. 58. – P. 621–681.
7. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis / A. Cipriani [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 746–758.
8. Gould, T.D. The Open Field Test / T.D. Gould, D.T. Dao, C.E. Kovacsics // *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice* / T.D. Gould (ed.) – Humana Press, 2009. – Ch. 1 – P. 1-20.
9. Irwin, S. Comprehensive observational assessment: a systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse / S. Irwin // *Psychopharmacology*. – 1968. – Vol. 13. – P. 222-257
10. 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.
11. 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.
12. Schatzberg, A.F. The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology / A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff – 3rd ed. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2010. – 1858 p.
13. Stahl, S.M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications / S.M. Stahl – 3rd ed. – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.
14. Stahl, S.M. Essential psychopharmacology: the prescribers guide / S.M. Stahl – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2005. – 571 p.
15. Webb, J.L. Effect of more than one inhibitor / J.L. Webb // *Enzyme and Metabolic Inhibitors*. – 1963. –Vol. 1. – P. 66-79.