

**ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМБИНАЦИЙ
СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО
ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Настоящая работа посвящена изучению фармакодинамического потенциала комбинаций средств из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина: флувоксамина, сертралина, пароксетина и эсциталопрама.

В тесте «вынужденное плавание» (тест Порсольта) у мышей линии СВА и тесте «подвешивание за хвост» у мышей линии С57В1/6 установлено, что психотропные эффекты комбинаций селективных ингибиторов обратного захвата серотонина сравнимы с индивидуальными эффектами входящих в их состав компонентов.

Ключевые слова: *антидепрессант, комбинация, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.*

A. V. Gaiduk

**PHARMACODYNAMIC POTENTIAL OF COMBINATIONS SELECTIVE
SEROTONIN RE-UP TAKE INHIBITORS**

The purpose of present study was to estimate pharmacodynamic potential of combinations selective serotonin re-uptake inhibitors: fluvoxamine, sertraline, paroxetine and escitalopram.

In forced swimming test (FST) carried out on male CBA mice and in tail suspension test (TST) carried out on male C57B1/6 mice it was determined that psychotropic effects combinations of selective serotonin re-uptake inhibitors were comparable with effects of individual drugs.

Key words: *antidepressant, combination, selective serotonin re-uptake inhibitors.*

Около 20% людей на нашей планете хотя бы один раз в жизни переносят эпизод депрессивного расстройства [1]. Это психическое заболевание характеризуется сниженным настроением, утратой интересов к вещам и действиям, ранее приносящим положительные эмоции, нарушением сна, пищевого поведения, отсутствием способности длительно концентрироваться и быстро принимать решения, чувством необоснованной виновности, ненужности, мыслями о смерти и самоубийстве [2]. Депрессия значительно снижает качество жизни больных и их трудоспособность, нарушает семейные и социальные контакты, требует больших экономических затрат на лечение, уход и восстановление. Депрессия занимает первое место среди причин нетрудоспособности и четвертое среди причин заболеваемости во всем мире. ВОЗ прогнозирует, что к 2020 году депрессивные расстройства займут второе место среди причин заболеваемости после сердечнососудистой патологии [3].

Несмотря на значительные успехи в создании средств для лечения депрессии (порядка 7 фармакологических групп, включающих более 30 соединений) их недостаточные эффективность и безопасность поддерживают научный поиск в этом направлении. Переход от трициклических соединений (ТЦА) и ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО), влияющих на несколько нейротрансмиттерных систем, к таким средствам как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН) позволил несколько улучшить переносимость фармакотерапии, но не повысил ее результативность. Только 2/3 больных с впервые выставленным диагнозом депрессивного расстройства отвечают на первичную восьминедельную монофармакотерапию снижением тяжести симптомов заболевания на 50%, из них лишь половина достигает полной клинической ремиссии. Эффективность последующих этапов лечения значительно ниже, при этом риски рецидивов заболевания пропорционально возрастают [4].

Перспективным и теоретически обоснованным, но не имеющим строгой доказательной базы подходом для повышения результативности терапии депрессивных расстройств является комбинированное назначение антидепрессантов, обладающих различными молекулярными механизмами действия с целью достижения фармакологического синергизма. Применение синергичных комбинаций антидепрессантов позволит не только повысить результативность лечения, но и улучшить переносимость фармакотерапии за счет снижения дозовых нагрузок [5].

В силу особых требований комбинаторной фармакологии и этических ограничений в клинических испытаниях невозможно доказать синергизм лекарственных средств. Поэтому экспериментальные исследования являются необходимым этапом изучения комбинаций фармакологических соединений.

Настоящая работа посвящена изучению фармакодинамического потенциала комбинаций антидепрессантов, относящихся к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина между собой: сертралина, флувоксамина, эсциталопрама и пароксетина. Каждое соединение из этой группы имеет уникальный фармакологический профиль, который позволяет рассчитывать на синергизм по совокупному антидепрессивному действию [6]. Следует отметить, что первые попытки сочетанного использования СИОЗС в клинической практике были предприняты в конце XX века [7].

Материал и методы

Изучение психотропных эффектов индивидуальных соединений и комбинаций СИОЗС выполнено в тестах, традиционно используемых в психофармакологии для скрининга антидепрессантов, – тесте «вынужденное плавание» (тест Порсолята, Forced Swimming Test (FST)) и тесте «подвешивание за хвост» (Tail Suspension Test (TST)), которые моделируют неизбежные авersive ситуации [8]. Антидепрессивное действие в них оценивают по сокращению продолжительности «периодов отчаяния» (периодов иммобильности) [9].

Эксперименты выполнены на мышцах-самцах линий C57Bl/6 и CBA массой 18-24 г, которые традиционно используются в названных испытаниях [10]. В исследованиях животные были раз-

делены на 7 групп (n=6 в каждой). 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 [11], требованиям Надлежащей лабораторной практики (GLP) [12], рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению антидепрессантов [13] и методическим принципам комбинаторной фармакологии [5].

Реагенты и субстанции: 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 сеанса тестирования в виде суспензии на 1%-ном крахмальном геле в объеме 20 мл/кг веса, животные контрольных групп получали эквивалентное количество растворителя.

Тест «вынужденного» плавания (тест Порсолята, FST) выполняли на мышцах-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 $25 \pm 2^\circ\text{C}$). В течение последних 4 минут производилась регистрация общего времени иммобильности [8].

Антидепрессанты вводили в следующих дозах, находящихся в диапазоне эффективных для мышей: эсциталопрам – 6 и 18 мг/кг, пароксетин – 8 и 24 мг/кг, сертралин – 10 и 30 мг/кг [8,14-15]. Испытывали следующие комбинации СИОЗС: сертралин 10 мг/кг + пароксетин 8 мг/кг и сертралин 30 мг/кг + пароксетин 24 мг/кг; сертралин 10 мг/кг + эсциталопрам 6 мг/кг и сертралин 30 мг/кг + эсциталопрам 18 мг/кг.

Тест подвешивания мышей за хвост (TST) выполняли на мышцах-самцах линии C57Bl/6 с использованием сконструированной установки, позволяющей обеспечить стандартные условия выполнения теста [16]. В течение 6 минут тестирования регистрировали общее время иммобильности (неподвижности) животных. Исследуемые антидепрессанты вводили в следующих дозах, находящихся в диапазоне эффективных для мышей: флувоксамин – 12 и 36 мг/кг, эсциталопрам – 6 и 18 мг/кг, пароксетин – 8 и 24 мг/кг, сертралин – 10 и 30 мг/кг [17]. Изучали эффекты следующих комбинаций антидепрессантов: пароксетин 8 мг/кг + эсциталопрам 6 мг/кг и пароксетин 24 мг/кг + эсциталопрам 18 мг/кг; флувоксамин 12 мг/кг + эсциталопрам 6 мг/кг и флувоксамин 36 мг/кг + эсциталопрам 18 мг/кг; флувоксамин 12 мг/кг + пароксетин 8 мг/кг и флувоксамин 36 мг/кг + пароксетин 24 мг/кг; флувоксамин 12 мг/кг + сертралин 10 мг/кг и флувоксамин 36 мг/кг + сертралин 30 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 $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения индивидуального и сочетанного действия лекарственных средств из группы СИОЗС – сертралина, пароксетина, флувоксамина и эсциталопрама в двух тестах, используемых для отбора и изучения соединений, обладающих антидепрессивным действием – «вынужденное плавание» (тест Порсолята, (FST)) и «подвешивание за хвост» (TST) представлены в таблицах 1 и 2.

СИОЗС сертралин, пароксетин, флувоксамин и эсциталопрам избирательно блокируют белки-переносчики серотонина и повышают внеклеточное (внутрисинаптическое) содержание нейромедиатора в ЦНС. При этом неповторимый фармакодинамический профиль каждого из антидепрессантов этой группы обуславливает определенные клинические преимущества или недостатки препарата. Так селективный ингибитор обратного захвата серотонина сертралин дополнительно способен блокировать работу белков-

переносчиков дофамина. Пароксетин имеет слабое сродство к белкам-переносчикам норадреналина. Как и флувоксамин он является мощным ингибитором некоторых изоформ печеночных ферментов системы цитохрома P450. Эсциталопрам имеет наибольшее сродство к белкам-переносчикам серотонина среди всех представителей этой группы и не влияет на работу печеночных ферментов [3,6].

В настоящее время средства из группы СИОЗС являются средствами первого ряда в терапии депрессивных расстройств. Их эффективность не превышает таковую лекарственных препаратов, влияющих на несколько систем биогенных аминов одновременно, например, венлафаксина или амитриптилина, усиливающих как серотонинергическую, так и норадренергическую нейротранс-

Таблица 1. Индивидуальное и комбинированное действие сертралина, пароксетина и эсциталопрама в тесте «вынужденное плавание» (FST) у мышей линии СВА по критерию «продолжительность иммобильности».

Группа	Доза (мг/кг)	Время иммобильности (секунды)
Комбинация сертралина с пароксетином		
Контроль	-	209 (201-215)
Сертралин	10	162 (147-169) *
	30	117 (109-124) *
Пароксетин	8	156 (141-171) *
	24	106 (99-114) *
Комбинация сертралин пароксетин	10	156 (148-169) *
	8	
Комбинация сертралин пароксетин	30	99 (91-104) *
	24	
Комбинация сертралина с эсциталопрамом		
Контроль	-	198 (178-207)
Сертралин	10	148 (143-154) *
	30	101 (94-108) *
Эсциталопрам	6	159 (152-165) *
	18	110 (96-116) *
Комбинация сертралин эсциталопрам	10	110 (120-148) **
	6	
Комбинация сертралин эсциталопрам	30	75 (86-118) *

Примечание к таблице 1. 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 эсциталопрам в дозе 6 мг/кг (U-критерий Манна-Уитни, p<0,05).

Таблица 2. Индивидуальное и комбинированное действие эсциталопрама, пароксетина, флувоксамина и сертралина в тесте «подвешивание за хвост» (TST) у мышей линии С57Bl/6 по критерию «продолжительность иммобильности».

Группа	Доза (мг/кг)	Время иммобильности (секунды)
Комбинация эсциталопрама с пароксетином		
Контроль	-	143 (135-155)
Эсциталопрам	6	88 (75-96) *
	18	59 (51-69) *
Пароксетин	8	83 (80-98) *
	24	61 (47-69) *
Комбинация эсциталопрам пароксетин	6	76 (69-85) *
	8	
Комбинация сертралин пароксетин	18	51 (47-68) *
	24	
Комбинация эсциталопрама с флувоксамином		
Контроль	-	145 (138-154)
эсциталопрам	6	95 (87-109) *
	18	71 (62-81) *
флувоксамин	12	94 (85-101) *
	36	74 (67-80) *
комбинация эсциталопрам флувоксамин	6	82 (76-94) *
	12	
комбинация эсциталопрам флувоксамин	18	68 (53-87) *
	36	
Комбинация флувоксамина с пароксетином		
Контроль	-	151 (141-157)
флувоксамин	12	99 (90-108) *
	36	90 (82-100) *
пароксетин	8	90 (80-101) *
	24	69 (61-77) *
комбинация флувоксамин пароксетин	12	97 (82-120) *
	8	
комбинация флувоксамин пароксетин	36	59 (47-75) **
	24	
Комбинация флувоксамина с сертралином		
Контроль	-	136 (124-158)
флувоксамин	12	92 (85-101) *
	36	66 (56-75) *
сертралин	10	77 (67-86) *
	30	44 (33-51) *
комбинация флувоксамин сертралин	12	70 (59-81) **
	10	
комбинация флувоксамин сертралин	36	34 (28-45) **
	30	

Примечание к таблице 2. 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 флувоксамин в дозе 12 мг/кг; @ - различия достоверны по сравнению с группой, получавшей флувоксамин в дозе 36 мг/кг (U-критерий Манна-Уитни, p<0,05).

сину [18-19]. Однако, СИОЗС имеют лучший профиль безопасности, который характеризуется меньшим количеством побочных и токсических эффектов, вследствие высокой избирательности действия лекарственных средств данной группы. Среди наиболее значимых побочных эффектов можно выделить следующие: нарушения со стороны ЦНС – ажитация, тревога, панические атаки, акатизия, дистония; нарушение половой функции – снижение либидо, аноргазмия, эректильная дисфункция; со стороны желудочно-кишечного тракта – рвота и тошнота, диарея [3,6].

Во всех выполненных экспериментах был установлен дозозависимый характер действия СИОЗС на поведение животных. Устойчивый эффект антидепрессантов из этой группы отмечался как в двух разных тестах (FST и TST – сертралин, пароксетин и эсциталопрам), так и в нескольких последовательных

испытаниях (FST – сертралин, TST – флувоксамин, пароксетин и эсциталопрам). Что касается психотропных эффектов испытанных сочетаний СИОЗС, то, в большинстве своем, они были сравнимы с индивидуальными эффектами каждого из компонентов комбинации в аналогичных дозах.

Анализ имеющихся в настоящее время литературных данных о фармакодинамическом и фармакокинетическом профиле исследуемых антидепрессантов из группы СИОЗС, позволяет объяснить отсутствие значимых синергических взаимодействий при их комбинированном применении как конкуренцией за места связывания антидепрессантов с белками-переносчиками серотонина, так и фармакокинетическими взаимодействиями. В особенности это касается комбинаций, содержащих флувоксамин и пароксетин, которые, являясь мощными ингибиторами изоформ ферментов печени системы цитохрома P450: 1A2, 2C9, 2C19, и 2D6, могут нарушать метаболизм эсциталопрама и сертралина [20].

Выводы

1. В проведенных экспериментах был установлен устойчивый дозозависимый характер действия антидепрессантов из группы СИОЗС – флувоксамина, сертралина, пароксетина и эсциталопрама на поведение животных в тестах «вынужденное плавание» (мыши линии СВА) и «подвешивание за хвост» (мыши линии С57Bl/6).

2. Психотропные эффекты испытанных комбинаций лекарственных средств из группы СИОЗС были сопоставимы с индивидуальными эффектами входящих в их состав компонентов в аналогичных дозах.

Литература

1. Kessler, RC, Berglund, P, Demler, O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // JAMA. 2003, 289: 3095–3105.
2. Дмитриева, Т. Б. и др. Психиатрия. Национальное руководство – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2009.
3. Schatzberg, AF, Nemeroff, CB. The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology (3rd ed.) - Washington, DC: American Psychiatric Press, 2010.
4. Horgan, D., Dodd S. Combination antidepressants - use by GPs and psychiatrists // Australian Family Physician. – 2011. - Vol. 40(6) - P. 397-400.
5. 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.
6. Stahl, SM. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications (3rd ed.) – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
7. Bondolfi, G. et al. Non-response to citalopram in depressive patients: pharmacokinetic and clinical consequences of a fluvoxamine augmentation.

Оригинальные научные публикации

Psychopharmacology (1996) 128:421–425.

8. *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.

9. *Thierry, B., Steru, L., Chermat, R., Simon P.* Searching-waiting strategy: a candidate for an evolutionary model of depression? // *Behav. Neural. Biol.* – 1984. – Vol. 41 – P. 180-189.

10. *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.

11. *Постановление* Межпарламентской Ассамблеи государств – участников СНГ 31 октября 2007 г. №29-17 о модельном законе «Об обращении с животными».

12. *Надлежащая лабораторная практика.* ТКП 125-2008 (02040).

13. *Хабриев, Р.У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005, С. 244-253.

14. *Borsini, F., Meli, A.* Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? // *Psychopharmacology.* – 1988. – Vol. 94 – P. 147-160

15. *Sanchez, C., Meier, E.* Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression. Are they all alike? // *Psychopharmacology.* -1997. – Vol. 129 – P. 197-205.

16. *Steru, L, Chermat, R, Thierry, B, Simon, P.* The tail suspension test: a new method for screening antidepressant drugs // *Psychopharmacology.* – 1985. – Vol.85. – P. 367–370.

17. *Cryan, JF., Mombereau, C., Vassout, A.* 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.

18. *Bauer, M.* The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression. A meta-analysis // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009. - Vol. 259 - P. 172–185.

19. *Barbui, C.* Amitriptyline versus the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials // *The British Journal of Psychiatry.* - 2001. - Vol. 178. - P. 129-144.

20. *Ereshefsky, L., Stanford, J., Grothe, D.* Antidepressant drug-drug interaction profile update // *Drugs R D.* – 2005. – Vol. 6 (N6) – P. 323-336.

Поступила 3.01.2013 г.