

# ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМБИНАЦИЙ ТРИЦИКЛИЧЕСКОГО АНТИДЕПРЕССАНТА АМИТРИПТИЛИНА С СЕЛЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Настоящая работа посвящена изучению фармакодинамического потенциала комбинаций ТЦА амитриптилина со средствами из группы СИОЗС (эсциталопрамом, пароксетином и флувоксамином) в тесте «вынужденное плавание» (тест Порсольта(FST)) у мышей линии СВА.*

*В экспериментах установлено синергичное антидепрессивное действие амитриптилина и эсциталопрама. Фармакодинамический потенциал комбинаций амитриптилина с пароксетином и флувоксамином не превышал таковой индивидуальных соединений.*

**Ключевые слова:** антидепрессант, комбинация, амитриптилин.

**A. V. Gaiduk, N. A. Bizunok**

## **PHARMACODYNAMIC POTENTIAL OF COMBINATIONS TRICYCLIC ANTIDEPRESSANT AMITRIPTYLINE AND SELECTIVE SEROTONIN RE-UPTAKE INHIBITORS**

*The purpose of present study was to estimate pharmacodynamic potential of combinations TCA amitriptyline and SSRIs (escitalopram, paroxetine and fluvoxamine) in forced swimming test (test Porsolt (FST)) carried out on male CBA mice.*

*In experiments was determined synergic antidepressant effect of combination amitriptyline and escitalopram. Pharmacodynamic potential of combinations amitriptyline with paroxetine and fluvoxamine was comparable with such individual drugs.*

**Key words:** antidepressant, combination, amitriptyline.

Около 15% людей на нашей планете в течение жизни переносят хотя бы один эпизод депрессивного расстройства. Это психическое заболевание значительно сни-

жает качество жизни больных и их трудоспособность, требует больших экономических затрат на лечение, уход и восстановление. При отсутствии адекватного лечения, основу

которого составляют антидепрессанты, депрессия имеет хроническое течение с частыми рецидивами и высоким риском самоубийств [14].

Согласно доминирующей теории депрессивное расстройство развивается при снижении или нарушении в различных структурах ЦНС (префронтальная кора, гипоталамус, лимбическая система и др.) моноаминергической нейротрансмиссии. Клиническая картина определяется при этом не только доминирующим топическим паттерном, но и количеством дисрегуляторных нейротрансмиссивных контуров системы биогенных аминов, главными из которых являются серотонинергическая, норадренергическая и дофаминергическая. Все известные эффективные антидепрессанты обладают способностью повышать внеклеточное (внутрисинаптическое) содержание этих медиаторов в различных отделах головного мозга и, тем самым, усиливать моноаминергическую нейротрансмиссию [15].

Как показывает клиническая практика около 2/3 больных с впервые выставленным диагнозом депрессивного расстройства отвечают снижением тяжести симптомов заболевания на 50% и более на стандартную (восьминедельную) монотерапию антидепрессантами, и лишь 1/3 из них достигает устойчивой ремиссии [7]. Установлено при этом, что соединения, влияющие на несколько моноаминергических систем одновременно (трициклические антидепрессанты (ТЦА), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН)), имеют преимущества с позиций эффективности по сравнению с избирательными средствами как при лечении впервые выявленных больных, так и больных, страдающих «резистентной депрессией» [10]. В последнем случае, одновременное воздействие на несколько моноаминергических систем является необходимым условием успеха [15]. В этой связи чрезвычайно перспективной лечебной тактикой представляется использование синергичных комбинаций антидепрессантов. Целью такого подхода наряду с повышением эффективности лечения является улучшение переносимости лекарств за счет снижения терапевтических доз отдельных компонентов комбинации [6].

Анализ молекулярных механизмов действия, а также отдельные клинические наблюдения позволяют предположить синергизм селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) с антидепрессантами трициклической структуры (ТЦА) [14–15]. Настоящая работа посвящена поиску экспериментальных доказательств этого синергизма или его отсутствия для комбинаций амитриптилина (эталонного ТЦА) со средствами из группы СИОЗС (эсциталопрамом, пароксетином и флувоксамином).

### Материал и методы

Изучение комбинаций амитриптилина с СИОЗС выполнено в тесте, традиционно используемом в психофармакологии для скрининга антидепрессантов – тесте «вынужденное плавание» (тест Порсольты, Forced Swimming Test (FST)), который моделирует неизбежную авersive ситуацию [5]. Антидепрессивное действие в нем оценивают по сокращению продолжительности «периодов отчаяния» (периодов иммобильности), что коррелирует с готовностью бороться за жизнь – важнейшим признаком психической нормы [17].

Эксперименты выполнены на мышах линии СВА, которые традиционно используются в названном испытании [9]. 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 [1], требованиям Надлежащей лабораторной практики (GLP) [2], рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению антидепрессантов [3] и методическим принципам комбинаторной фармакологии [6].

**Реагенты и субстанции:** амитриптилин (H. Lundbeck A/S, Дания), эсциталопрам (H. Lundbeck A/S, Дания), пароксетин (Gedeon Richter Plc, Венгрия), флувоксамин (Solvay pharmaceuticals, Нидерланды), 1%-ный крахмальный гель, который готовили непосредственно перед использованием. Испытуемые соединения вводили в желудок через зонд 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 Порсольты, FST)** выполняли на мышах-самцах линии СВА массой 18–24 г. В каждом эксперименте животные были разделены на 7 групп (n = 6). Мышей 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 [5]. Антидепрессанты вводили за 1 час до теста в дозах, находящихся в диапазоне эффективных для мышей: амитриптилин – 7 и 21 мг/кг, эсциталопрам – 6 и 18 мг/кг, пароксетин – 8 и 24 мг/кг, флувоксамин – 12 и 36 мг/кг [13]. Испытывали следующие комбинации: амитриптилин 7 мг/кг + эсциталопрам 6 мг/кг и амитриптилин 21 мг/кг + эсциталопрам 18 мг/кг; амитриптилин 7 мг/кг + пароксетин 8 мг/кг и амитриптилин 21 мг/кг + пароксетин 24 мг/кг; амитриптилин 7 мг/кг + флувоксамин 12 мг/кг и амитриптилин 21 мг/кг + флувоксамин 36 мг/кг.

Во время исследований осуществлялась непрерывная видеозапись.

**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

#### **Комбинация амитриптилина с эсциталопрамом.**

Действие амитриптилина, эсциталопрама и их комбинации на поведение мышей в тесте «вынужденного» плавания представлено на рис. 1.

Время иммобильности животных в контрольной группе составило 131 с (96–185). Эсциталопрам в дозе 6 мг/кг значительно не изменял регистрируемый показатель в сравнении с контролем – 98 с (57–143), тогда как в дозе 18 мг/кг достоверно сокращал время иммобильности до 60 с (30–134) ( $p < 0,05$ ). Амитриптилин обладал аналогичным действием в обеих испытанных дозах: 7 мг/кг – 73 с (46–98) и 21 мг/кг – 69 с (40–80) ( $p < 0,05$ ). Испытание комбинации показало, что в группе, получавшей более низкие дозы антидепрессантов «6 мг/кг эсциталопрама + 7 мг/кг амитриптилина», регистрируемый параметр снизился в 10 раз в сравнении с контролем – 14 с (5–27) ( $p < 0,05$ ), достоверно отличаясь от индивидуального действия амитриптилина (7 мг/кг) ( $p < 0,05$ ). В группе, получавшей более высокие дозы «18 мг/кг эсциталопрама + 21 мг/кг амитриптилина» исследуемый показатель составил – 82 с (30–120) ( $p < 0,05$ ), что сравнимо с индивидуальными эффектами компонентов в аналогичных дозах.

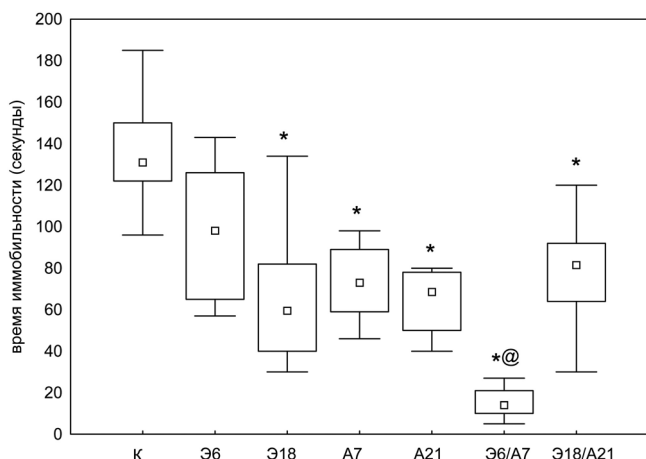


Рисунок 1. Индивидуальное и комбинированное действие amitриптилина и эсциталопрама у мышей линии СВА в плавательном тесте Порсольты по критерию «продолжительность иммобильности»

Примечание к рис. 1. Результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25–75%), минимальных и максимальных значений (n=6). Обозначения: К – контроль; Э6 и Э18 – эсциталопрам в дозах 6 и 18 мг/кг; А7 и А21 – amitриптилин в дозах 7 и 21 мг/кг; Э6/А7 – комбинация эсциталопрама (6 мг/кг) и amitриптилина (7 мг/кг); Э18/А21 – комбинация эсциталопрама (18 мг/кг) и amitриптилина (21 мг/кг); \* – различия достоверны по сравнению с контролем (p<0,05), @ – различия достоверны по сравнению с группами, получавшими amitриптилин (7 мг/кг) и эсциталопрам (6 мг/кг) (p<0,05) (U-критерий Манна-Уитни).

**Комбинация amitриптилина с пароксетином.**

Результаты влияния amitриптилина, пароксетина и их комбинации на продолжительность иммобильности мышей в тесте Порсольты представлены на рис. 2.

В контрольной группе животных время иммобильности составило 200 с (187–219). Amitриптилин в дозах 7 и 21 мг/кг сокращал его до 148 с (127–171) и 110 с (96–141), соответственно (p<0,05). Аналогично действовал пароксетин в дозах 8 и 24 мг/кг – 158 с (128–184) и 117 с (84–136), соответственно (p<0,05). Время иммобильности при назначении комбинации антидепрессантов было значительно ниже контрольных значений: «amitриптилин

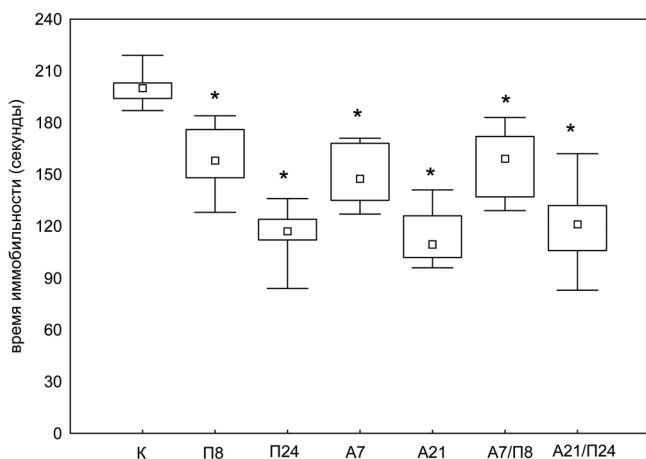


Рисунок 2. Индивидуальное и комбинированное действие amitриптилина и пароксетина у мышей линии СВА в плавательном тесте Порсольты по критерию «продолжительность иммобильности»

Примечание к рис. 2. Результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25–75%), минимальных и максимальных значений (n=6). Обозначения: К – контроль; П8 и П24 – пароксетин в дозах 8 и 24 мг/кг; А7 и А21 – amitриптилин в дозах 7 и 21 мг/кг; А7/П8 – комбинация amitриптилина (7 мг/кг) и пароксетина (8 мг/кг); А21/П24 – комбинация amitриптилина (21 мг/кг) и пароксетина (24 мг/кг); \* – различия достоверны по сравнению с контролем (p<0,05) (U-критерий Манна-Уитни).

7 мг/кг + пароксетин 8 мг/кг» – 159 с (129–183), «amitриптилин 21 мг/кг + пароксетин 24 мг/кг» – 121 с (83–162) (p<0,05). При этом сила действия комбинации сравнима с индивидуальным действием антидепрессантов.

**Комбинация amitриптилина с флувоксамином.**

Индивидуальное и сочетанное действие amitриптилина и флувоксамина на поведение мышей в тесте «вынужденного» плавания представлено на рис. 3.

Время иммобильности животных контрольной группы составило 197 с (176–207). Amitриптилин (7 и 21 мг/кг) и флувоксамин (12 и 36 мг/кг) значительно дозозависимо снижали регистрируемый показатель до 126 с (105–153), 61 с (42–89), 171 с (141–195) и 146 с (120–164), соответственно (p<0,05). При комбинированном использовании антидепрессантов «7 мг/кг amitриптилина + 12 мг/кг флувоксамина» время иммобильности составило 148 с (125–160) (p<0,05); «21 мг/кг amitриптилина + 36 мг/кг флувоксамина» – 80 с (30–104) (p<0,05). Эффекты комбинации достоверно отличались от индивидуальных эффектов флувоксамина в аналогичных дозах.

Синергизм в фармакологии – это явление взаимного усиления эффективности лекарственных средств при их совместном применении по сравнению с применением изолированным. Создание синергичных комбинаций является одним из важнейших направлений в разработке новых лекарственных средств и фармакотерапевтических тактик.

Анализ литературы по проблеме экспериментального изучения комбинированного действия антидепрессантов показал, что уже известны некоторые синергичные сочетания, повышающие в ЦНС внеклеточные уровни сразу нескольких биогенных аминов. Среди них комбинации ТЦА дезипрамина с СИОЗС флуоксетином, бупропиона (антидепрессанта, нарушающего обратный захват норадреналина и дофамина) с флувоксамином, пароксетином, эсциталопрамом, венлафаксином и милнаципраном [11–12].

В настоящей экспериментальной работе представлены результаты изучения фармакодинамического потенциала

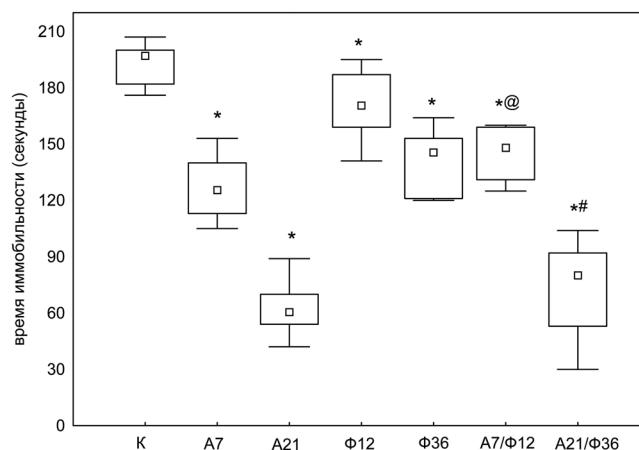


Рисунок 3. Индивидуальное и комбинированное действие amitриптилина и флувоксамина у мышей линии СВА в плавательном тесте Порсольты по критерию «продолжительность иммобильности»

Примечание к рис. 3. Результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25–75%), минимальных и максимальных значений (n=6). Обозначения: К – контроль; А7 и А21 – amitриптилин в дозах 7 и 21 мг/кг; Ф12 и Ф36 – флувоксамин в дозах 12 и 36 мг/кг; А7/Ф12 – комбинация amitриптилина (7 мг/кг) и флувоксамина (12 мг/кг); А21/Ф36 – комбинация amitриптилина (21 мг/кг) и флувоксамина (36 мг/кг); \* – различия достоверны по сравнению с контролем (p<0,05); @ – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей флувоксамин в дозе 12 мг/кг (p<0,05); # – различия достоверны по сравнению с группой, получавшей флувоксамин в дозе 36 мг/кг (p<0,05) (U-критерий Манна-Уитни).

комбинаций эталонного трициклического соединения амитриптилина с соединениями из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (эсциталопрамом, пароксетином, флувоксамином) в классическом поведенческом тесте «вынужденное плавание» (тест Порсольта).

Амитриптилин – «классический» трициклический антидепрессант, который нарушает работу белков-переносчиков серотонина и норадреналина, препятствуя обратному нейрональному захвату этих медиаторов. Результатом является повышение внеклеточных уровней биогенных аминов в ЦНС и соответственно усиление моноаминергической (серотонинергической и норадренергической) нейротрансмиссии. ТЦА также является антагонистом 5-HT<sub>2</sub>-серотониновых рецепторов. При блокаде этих рецепторов на ГАМК-ергических нейронах ствола мозга устраняются тормозные влияния на норадренергические и дофаминергические нейроны, что обуславливает повышение концентрации норадреналина и дофамина в синапсах префронтальной коры, отделе головного мозга, нарушения моноаминергической нейротрансмиссии в котором критичны для развития некоторых симптомов депрессии. В префронтальной коре также отсутствуют белки-переносчики дофамина, их функцию выполняют транспортные белки норадреналина. Амитриптилин, нарушая их работу, повышает внеклеточные (внутрисинаптические) уровни, как норадреналина, так и дофамина в этом отделе ЦНС. Вышеописанные молекулярные механизмы действия амитриптилина обеспечивают восстановление нормальных функций систем биогенных моноаминов в головном мозге, что влечет за собой устранение депрессивной симптоматики [14–16].

Амитриптилин считается самым эффективным антидепрессантом XX века [4]. Несмотря на высокую эффективность, он в настоящее время не является препаратом первого ряда при терапии депрессивных расстройств, поскольку обладает широким спектром побочных и токсических эффектов. Среди них следует выделить следующие: со стороны центральной нервной системы – седация, спутанность сознания, галлюцинации, экстрапирамидные нарушения, тремор, судороги, кома; со стороны сердечно-сосудистой системы – ортостатический коллапс, аритмии, остановка сердца; со стороны вегетативной нервной системы – нарушение зрения, затруднение мочеиспускания, констипация; увеличение массы тела [14–16].

СИОЗС избирательно блокируют захват серотонина нейронами, ингибируя белок-переносчик этого нейротранмиттера. Действуют они в области пресинаптических окончаний аксонов и соматодендрических окончаний серотонинергических нейронов. Каждый представитель этой группы антидепрессантов имеет неповторимый индивидуальный фармакодинамический профиль, который и определяет те или иные клинические преимущества или недостатки препарата. Так, например, 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 испытанных средств и не влияет на работу печеночных ферментов [15].

Что касается побочных эффектов СИОЗС, то к наиболее значимым 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 [14–15].

В тесте «вынужденное плавание» у мышей линии СВА установлен дозозависимый характер психотропных эффектов антидепрессантов из групп СИОЗС и ТЦА. Для амитриптилина особенно следует отметить хорошую воспроизводимость результатов в трех последовательных испытаниях. При назначении комбинаций антидепрессантов во всех трех экспериментах были получены разные результаты, что непосредственно обусловлено индивидуальным фармакологическим профилем СИОЗС, применяемых совместно с ТЦА. Так амитриптилин с эсциталопрамом взаимно усиливали антидепрессивные эффекты друг друга, потенциал комбинации амитриптилина с пароксетином был сопоставим с таковым индивидуальных компонентов, сочетание амитриптилина с флувоксамином по силе действия соответствовало ТЦА в аналогичных дозах.

На основании имеющихся в настоящее время данных о фармакодинамическом и фармакокинетическом профиле испытанных антидепрессантов, можно предположить молекулярные механизмы, отвечающие за развитие вышеописанных психотропных эффектов комбинаций амитриптилина и СИОЗС в тесте «вынужденное плавание».

Результаты испытаний комбинаций амитриптилина с пароксетином и флувоксамином свидетельствуют о том, что сила их антидепрессивных эффектов не превышает такую входящих в их состав компонентов. Не исключено, что данное обстоятельство может быть обусловлено фармакокинетическими взаимодействиями между антидепрессантами. Оба СИОЗС нарушают работу ферментов печени системы цитохрома P450 – пароксетин изоформы 2D6, флувоксамин изоформ 1A2, 3A4, 2C19, участвующих в реакциях биотрансформации амитриптилина [8]. Тем самым и пароксетин и флувоксамин могут повышать концентрацию ТЦА. Отметим, что амитриптилин имеет большее сродство к белкам-переносчикам серотонина, нежели его основной метаболит нортриптилин, более избирательный в отношении переносчиков норадреналина [14]. Вследствие этого психотропные эффекты комбинаций антидепрессантов могут быть обусловлены преимущественным усилением серотонинергической нейротрансмиссии. Данные гипотетические выкладки согласуются с результатами, полученными в клиническом исследовании, в котором было установлено, что концентрация в плазме крови нортриптилина у больных, получавших комбинацию амитриптилина с флувоксамином, была значительно ниже, чем у больных, получавших один ТЦА [18].

При комбинированном применении между трициклическим антидепрессантом амитриптилином и селективным ингибитором обратного захвата серотонина эсциталопрамом установлен синергичный характер взаимодействий по антидепрессивному эффекту. Комбинация «6 мг/кг эсциталопрама + 7 мг/кг амитриптилина» в 10 раз уменьшала продолжительность иммобильности животных в сравнении с контролем, и в 5–6 раз – в сравнении с индивидуальным действием антидепрессантов, входящих в ее состав. Синергизм амитриптилина и эсциталопрама можно объяснить одновременным усилением влияний на три ключевые моноаминергические системы – серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую (рис. 4).

Теоретически, усиливая нарушенную при депрессии моноаминергическую нейротрансмиссию, синергичная комбинация амитриптилина и эсциталопрама способна нивелировать подавляющее большинство симптомов заболевания.



## Оригинальные научные публикации

Отдел ЦНС	Симптом	Моноамины		
		5-НТ	НА	ДА
ПК ПЯ ПТ	1	●	○	○
	2	●	○	○
	3	●	○	○
	4	○	○	○
ГТ	5	○	○	○
	6	○	○	○
МТ	7	○	○	○
	8	○	○	○
	9	○	○	○

А. Нейротрансмиттерные паттерны депрессии

Отдел ЦНС	Симптом	Моноамины		
		5-НТ	НА	ДА
ПК ПЯ ПТ	1	●	○	○
	2	●	○	○
	3	●	○	○
	4	●	○	○
ГТ	5	●	○	○
	6	●	○	○
МТ	7	●	○	○
	8	●	○	○
	9	●	○	○

Б. Нейротрансмиттерные паттерны эсциталопрама

Отдел ЦНС	Симптом	Моноамины		
		5-НТ	НА	ДА
ПК ПЯ ПТ	1	●	●	●
	2	●	●	●
	3	●	●	●
	4	●	●	●
ГТ	5	●	●	○
	6	●	●	○
МТ	7	●	●	○
	8	●	●	○
	9	●	●	○

В. Нейротрансмиттерные паттерны amitriptилина

Отдел ЦНС	Симптом	Моноамины		
		5-НТ	НА	ДА
ПК ПЯ ПТ	1	●	●	●
	2	●	●	●
	3	●	●	●
	4	●	●	●
ГТ	5	●	●	○
	6	●	●	○
МТ	7	●	●	○
	8	●	●	○
	9	●	●	○

Г. Нейротрансмиттерные паттерны комбинации amitriptилина с эсциталопрамом  
Рисунок 4. Нейротрансмиттерные паттерны депрессии, СИОЗС эсциталопрама, ТЦА amitriptилина и комбинации антидепрессантов.

Условные обозначения: ПК – префронтальная кора; ПЯ – прилежащее ядро; ПТ – полосатое тело; ГТ – гипоталамус; МТ – миндалевидное тело; 1 – апатия (утрата интересов); 2 – усталость и снижение энергии; 3 – когнитивные нарушения; 4 – когнитивные нарушения; 5 – нарушение сна; 6 – нарушение аппетита; 7 – сниженное настроение; 8 – необоснованные самообвинения; 9 – мысли о смерти и самоубийстве; 5 – НТ – серотонин; НА – норадреналин; ДА – дофамин; ○ – сниженная или нарушенная моноаминергическая нейротрансмиссия; ● – повышенная или восстановленная моноаминергическая нейротрансмиссия.

При этом фармакодинамический синергизм антидепрессантов не только оправдывает их совместное назначение с позиций результативности терапии, но и позволяет уменьшить дозы каждого из компонентов в комбинации, что минимизирует побочные эффекты и токсические риски как ТЦА, так и СИОЗС [6].

На основании полученных результатов можно констатировать, что комбинация ТЦА amitriptилина с СИОЗС эсциталопрамом является приоритетной для дальнейшего изучения, с целью последующей разработки на ее основе нового антидепрессивного средства комбинированного состава, а также новых алгоритмов лечения больных, страдающих депрессивными расстройствами.

### Выводы

1. Исследование показало, что индивидуальные фармакокинетические и фармакодинамические профили СИОЗС определяют результат их взаимодействия с антидепрессантами других групп. Это свидетельствует о недопустимости широкой экстраполяции результатов испытаний отдельных

антидепрессантов и их комбинаций на фармакологическую группу в целом.

2. Психомодулирующая эффективность комбинаций amitriptилина с пароксетином и флувоксамином не превышает эффективность отдельных компонентов, вероятно, за счет их фармакокинетического антагонизма.

3. Amitriptилин и эсциталопрам обладают синергичным психомодулирующим действием на модели неизбежного аверсивного воздействия у мышей.

### Литература

1. Постановление Межпарламентской Ассамблеи государств – участников СНГ 31 октября 2007 г. № 29–17 о модельном законе «Об обращении с животными».
2. Надлежащая лабораторная практика. ТКП 125–2008 (02040).
3. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – С. 244–253.
4. Barbuti, 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.
5. Castagne, V., Moser P., Roux S., Porcolt 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.
6. 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.
7. Connolly, KR., Thase ME. If at first you don't succeed. a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies // Drugs. – 2011. – Vol. 71 (N1). – P. 43–64.
8. Ereshefsky, L., Stanford J., Grothe D. Antidepressant drug-drug interaction profile update // Drugs R D. – 2005. – Vol. 6 (N6). – P. 323–336.
9. 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.
10. Papakostas, Gl., Thase ME. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents // Biol. Psychiatry. – 2007. – Vol. 62. – P. 1217–1227.
11. Prica, C., Hascoet M., Bourin M. Is co-administration of bupropion with SSRIs and SNRIs in forced swimming test in mice, predictive of efficacy in resistant depression? // Behavioural Brain Research. – 2008. – Vol. 194. – P. 92–99.
12. Renner, J. P. Lucki I. Antidepressant behavioral effects by dual inhibition of monoamine reuptake in the rat forced swimming test // Psychopharmacology. – 1998. – Vol. 136. – P. 190–197.
13. 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.
14. Schatzberg, AF, Nemeroff CB. The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology (3rd ed.) – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2010.
15. Stahl, SM. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications (3rd ed.) – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
16. Stahl, SM. Essential psychopharmacology: the prescribers guide – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
17. 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.
18. Vezmar, S. Pharmacokinetics and efficacy of fluvoxamine and amitriptyline in depression // J. Pharmacol. Sci. – 2009. – Vol. 110. – P. 98–104.

Поступила 27.09.2012 г.