

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ И ПРОТИВОТРЕВОЖНОЙ АКТИВНОСТИ ФЛУОКСЕТИНА И ТИАНЕПТИНА

Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, О. К. Мелетова¹

На беспородных белых крысах-самцах исследовали антидепрессивный и противотревожный эффекты антидепрессантов флуоксетина (прозак) и тианептина (коаксил). Установлено, что антидепрессивная активность тианептина, оцениваемая по методу Porsolt и тесту вынужденного плавания у крыс в модификации S. Nomura, значительно превышала таковую флуоксетина. При исследовании противотревожного действия с помощью методики конфликтной ситуации флуоксетин оказывал анксиогенное действие. В отличие от него тианептин недостоверно снижал тревожность. При комбинации антидепрессантов с бикакуллином отмечалось снижение тревожности, что выражалось в значительном увеличении числа наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации.

Ключевые слова: антидепрессанты, вынужденное плавание, флуоксетин, тианептин, бикакуллин, конфликтная ситуация

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наиболее широко применяемыми антидепрессантами третьего поколения являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [13], к которым относятся флуоксетин (прозак), флувоксамин (феварин), пароксетин (паксил) и сертралин (золлофт) [3, 6, 13]. Многочисленные исследования этих препаратов, в том числе проведенные в сравнении с трициклическими антидепрессантами, традиционно используемыми в психиатрии при лечении депрессий (амитриптилином, имипрамином, кломипрамином и др.), показали их высокую терапевтическую эффективность, сопоставимую с трициклическими соединениями, но при меньшем числе побочных явлений [14]. В настоящее время в лечебной практике появился новый антидепрессант тианептин (коаксил), который по механизму действия является стимулятором обратного захвата серотонина [8, 10]. Целью данного исследования стало сравнение антидепрессивной активности флуоксетина и тианептина, которые имеют существенные различия в механизме действия. Поскольку антидепрессанты нередко используются для терапии тревожных расстройств [15], было изучено их влияние на тревожность с помощью метода конфликтной ситуации.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работу проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 180–250 г. Флуоксетин (10, 15, 20 и 25 мг/кг), тианептин (6,25; 12,5; 18,75 и 25 мг/кг), дистиллированную воду (контроль) вводили внутривенно.

Антидепрессивный эффект препаратов оценивали в тесте вынужденного плавания у крыс по S. Nomura в сосуде с водой и свободно вращающимися колесами [9]. Для этой цели была использована специальная четырехканальная установка [2] для исследования эффекта препаратов на крысах, преимущество которой заключается в том, что оценка результатов происходит объективно с помощью электромеханических счетчиков. В течение 10 мин регистрировали число оборотов колес, совершаемых крысой при помещении в сосуд с водой. Величина этого показателя является мерой антидепрессивного эффекта. Отказ от вращения колес и неподвижность (иммобилизация) крыс характеризует депрессивноподобное состояние.

Антидепрессивный эффект препаратов оценивали также по методу Порсолта [11]. Суть метода состоит в том, что крыс помещают в сосуд 30–40 см в диаметре и глубиной 60 см, заполненный водой с температурой 25 °С. Животные, попадая в воду, стараются выбраться из сосуда. Убедившись в тщетности своих попыток, крысы оставляют их и зависают в воде в характерной позе. Показателем выраженности депрессивноподобного состояния по данному тесту является длительность неподвижности (иммобилизации), которую оценивали визуально в течение 10 мин наблюдения. Вещества с антидепрессивной активностью облегчают это состояние, уменьшая длительность иммобилизации.

Для оценки влияния веществ на тревожность была использована методика конфликтной ситуации, основанная на столкновении питьевой и оборонительной мотивации [1]. Конфликтную ситуацию моделировали путем сшибки (конфликта) положительной (питьевой) мотивации, которую получали в результате лишения крыс питья в течение 24 ч, и страха электрошокового раздражения при попытках удовлетворить ее. Основным показателем в этой модели является число наказуемых взятий воды. Анксиолитики устраняют чувство

¹ Лаборатория психофармакологии (зав. — проф. Т. А. Воронина) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

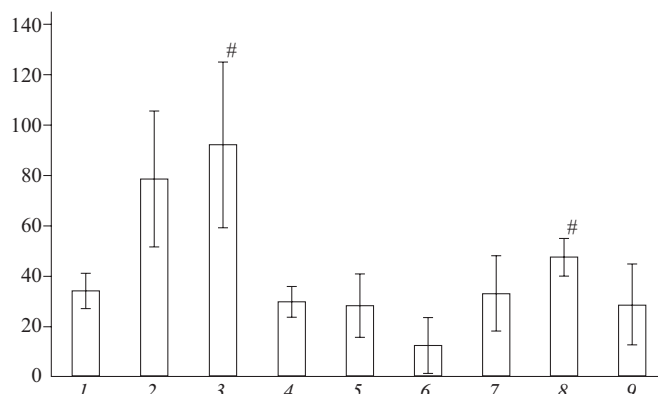


Рис. 1. Сравнение антидепрессивной активности флуоксетина и тианептина у крыс в тесте вынужденного плавания в сосуде со свободно вращающимися колесами (по S. Nomura и Г. М. Молодавину).

По оси ординат — число оборотов колес. 1 — контроль, 2 — тианептин 6,25 мг/кг, 3 — тианептин 12,5 мг/кг, 4 — тианептин 18,75 мг/кг, 5 — тианептин 25 мг/кг, 6 — флуоксетин 10 мг/кг, 7 — флуоксетин 15 мг/кг, 8 — флуоксетин 20 мг/кг, 9 — флуоксетин 25 мг/кг. # — различие от контроля достоверно при $p < 0,05$.

тревоги и страха и увеличивают этот показатель. В оценке противотревожного эффекта флуоксетина и тианептина была использована низкая сила тока (250 мкА), которая применяется для оценки анксиолитиков со слабым и умеренным эффектом. Подробнее методика описана ранее [1].

Для оценки возможного вовлечения ГАМК_A-рецептора в реализацию противотревожного действия флуоксетина и тианептина был использован бикакуллин, антагонист ГАМК_A-рецептора, который участвует в опосредовании анксиолитического эффекта классических транквилизаторов бензодиазепинового ряда [4].

Подсчитывали средние значения и их стандартные отклонения для каждой группы. Достоверность различий между опытными и контрольной группами проводили с помощью дисперсионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте вынужденного плавания у крыс в модификации S. Nomura обнаружено, что флуоксетин и тианептин обладают выраженной антидепрессивной активностью, значительно увеличивая число оборотов колес. Наибольшую активность флуоксетин проявил в дозе 20 мг/кг, тианептин — 12,5 мг/кг. При этом активность тианептина в максимально эффективной дозе 12,5 мг/кг превышала таковую флуоксетина в его максимально эффективной дозе 20 мг/кг практически в 2 раза (рис. 1). При дальнейшем повышении доз флуоксетина или тианептина антидепрессивная активность снижалась.

Для подтверждения полученного результата антидепрессивная активность препаратов в максимально эффективных дозах изучалась по методике Порсолта в сравнении с классическим антидепрессантом amitriptилином в дозе 10 мг/кг. В условиях этого метода

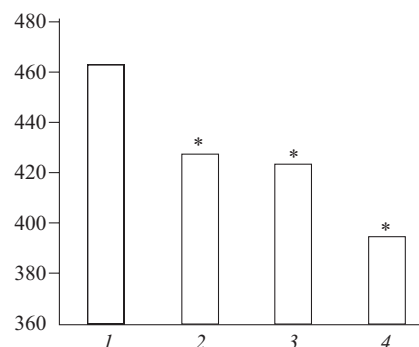


Рис. 2. Сравнение антидепрессивной активности флуоксетина, тианептина и amitriptилина по методу Порсолта.

По оси ординат — время неподвижности, с. 1 — контроль, 2 — тианептин 12,5 мг/кг, 3 — флуоксетин 20 мг/кг, 4 — amitriptилин 10 мг/кг. * — отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$.

тианептин (12,5 мг/кг) лишь незначительно превосходил флуоксетин (20 мг/кг) по выраженности антидепрессивного эффекта. Оба препарата уступали по эффективности amitriptилину (рис. 2).

Антитревожный эффект препаратов в условиях конфликтной ситуации оценивали в максимальных по антидепрессивному эффекту дозах: тианептин — 12,5 мг/кг; флуоксетин — 20 мг/кг. Показано, что тианептин снижает тревожность, поскольку под влиянием препарата наблюдалось увеличение числа наказуемых взятий воды по сравнению с контролем. Однако он значительно уступал по эффективности diazepamу (2 мг/кг). В противоположность тианептину флуоксетин снижал наказуемые ответы, т.е. повышал тревожность.

Для определения возможного участия ГАМК_A-рецепторов в действии антидепрессантов в условиях конфликтной ситуации изучали влияние на их активность бикакуллина. Бикакуллин (1 мг/кг внутривентрикулярно) увеличивал число наказуемых взятий воды у животных, которым вводили антидепрессанты. При этом бикакуллин наиболее значительно усиливал эффект тианептина, благодаря чему увеличение числа наказуемых взятий воды под его влиянием становилось достоверным (рис. 3). В сравнении с антидепрессантами бикакуллин уменьшает анксиолитическое действие diazepamа. Из результатов исследования можно предположить, что ГАМК-ергическая система принимает участие в опосредовании влияния эффектов антидепрессантов на тревожность. Для объяснения полученных результатов можно использовать представление о существовании нейрональной сети в мозге, в которой высвобождение серотонина из нейронов регулируется тормозными ГАМК-ергическими интернейронами [4, 7, 15]. В связи с этим можно полагать, что блокирование ГАМК-рецепторов бикакуллином приводит к снижению тормозного влияния ГАМК на высвобождение серотонина и, соответственно, повышенному выбросу серотонина. Ранее уже был описан механизм анксиолитического эффекта у агонистов

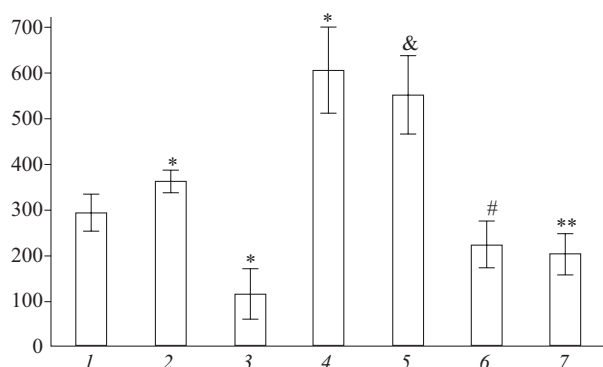


Рис. 3. Активность флуоксетина и тианептина в конфликтной ситуации и влияние на нее бикакуллина.

По оси ординат — число наказуемых взятий воды. 1 — контроль, 2 — тианептин 12,5 мг/кг, 3 — флуоксетин 20 мг/кг, 4 — диазепам 2 мг/кг, 5 — тианептин 12,5 мг/кг + бикакуллин 1 мг/кг, 6 — флуоксетин 20 мг/кг + бикакуллин 1 мг/кг, 7 — диазепам 2 мг/кг + бикакуллин 1 мг/кг. Отличие достоверно при $p < 0,05$: * — от контроля, # — от группы “чистого” флуоксетина, & — от группы “чистого” тианептина, ** — от группы “чистого” диазепама.

серотониновых рецепторов (буспирона, ипсапилона, индорената и др.), заключающийся в связывании серотонина постсинаптическими серотониновыми рецепторами и стимулировании выделения серотонина [5]. В связи с вышеизложенным можно полагать, что именно повышенный выброс серотонина за счет блокирования ГАМК-рецепторов бикакуллином лежит в основе анксиолитического эффекта в тесте конфликтной ситуации, наблюдающегося при сочетании тианептина с бикакуллином.

ВЫВОДЫ

1. Тианептин в максимальной дозе (12,5 мг/кг) обладает более выраженной антидепрессивной активностью, чем флуоксетин (20 мг/кг) в методике вынужденного плавания у крыс по S. Nomura. Препараты оказывают сходное антидепрессивное действие по методике Порсолта.

2. Флуоксетин повышает тревожность, а тианептин повышает число наказуемых взятий воды, т.е. снижает тревожность в тесте конфликтной ситуации.

3. Комбинированное применение флуоксетина или тианептина с бикакуллином приводит к значительному увеличению числа наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации, т.е. снижению тревожности животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(2), 54 – 56 (1995).
2. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, А. Л. Мдзинаришвили, *Экспер. и клин. фармакол.*, **57**(1), 3 – 5 (1995).
3. G. M. Asnis, S. R. Kohn, M. Henderson, and N. L. Brown, *Drugs*, **64**(4), 383 – 404 (2004).
4. S. Clements and C. B. Schreck, *Behav Neurosci.*, **118**(1), 191 – 8 (2004).
5. A. Fernandez-Guasti, C. Lopez-Rubalcava, and J. Perez-Urizar, *Brain Research Bulletin*, **28**(4), 497 – 501 (1992).
6. P. C. Guest, M. R. Knowles, and S. Molon-Noblot, *Brain Res.*, **1002**(1 – 2), 1 – 10 (2004).
7. C. Labrid, E. Mocaer, and A. Kamoun, *Br. J. Psychiatry. Suppl.*, **15**, 56 – 60 (1992).
8. H. Loo, H. Ganry, C. Marey, et al., *Encephale.*, **16**(6), 445 – 52 (1990).
9. S. Nomura, J. Shimizu, M. Kinjo, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **83**(3 – 4), 171 – 175 (1982).
10. E. Nowakowska, K. Kus, A. Chodera, and Rybakowski, *J. Arzneimittelforschung*, **50**(1), 5 – 10 (2000).
11. R. D. Porsolt, N. Blavet, and M. Jalfre, *Eur. J. Pharmacol.*, **47**, 379 – 391 (1978).
12. H. Richou, et al., *Hum Psychopharmacol*, **10**, 263 – 271 (1995).
13. A. Rossi, A. Barraco, and P. Donda, *Ann. Gen. Hosp. Psichiatri.*, **3**(1), 2 (2004).
14. S. Sonawalla, N. Chakraborty, and R. Parikh, *J. Indian. Med. Assoc.*, **101**(2), 116 – 7 (2003).
15. B. E. Suranyi-Cadotte, S. R. Bodnoff, and S. A. Welner, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **14**, 633 – 654 (1990).

Поступила 28.05.04

COMPARATIVE STUDY OF THE ANTIDEPRESSANT AND ANXIOLYTIC ACTIVITY OF FLUOXETINE AND TIANEPTINE

G. M. Molodavkin, T. A. Voronina, and O. K. Meletova

Laboratory of Psychopharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

The activity of fluoxetine (prozac) and tiapentine (coaxil) was studied in outbred male rats under Porsolt and S. Nomura modified forced swim tests. The antidepressant effect of tiapentine was much more pronounced than that of fluoxetine. In the conflict situation test, fluoxetine produced anxiogenic action. In contrast, tiapentine decreased (albeit not reliably) the anxiety. In combination with bicuculline (GABA_A receptor blocker), the anxiolytic action was more pronounced for both antidepressants, which was manifested by a significant increase in the number of punished water takes. A neural network explaining the observed behavior is proposed, which includes GABA-ergic interneurons inhibiting serotonin release from serotonergic terminals.