

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ЦИТАЛОПРАМА, ОЛАНЗАПИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ В ТЕСТАХ, ОТРАЖАЮЩИХ “АНТИПСИХОТИЧЕСКУЮ”, “АНТИДЕПРЕССИВНУЮ” И “АНКСИОЛИТИЧЕСКУЮ” АКТИВНОСТЬ

В. Л. Козловский, О. Г. Кенунен, А. В. Храброва¹

В работе на мышах SHR изучено действие оланзапина, циталопрама и их комбинации в тестах, отражающих уровень двигательной активности (“открытое поле”), антидепрессивный эффект (подвешивание мышей за хвост), анксиолитическое (темно-светлая камера) и антидофаминовое (апоморфиновая стереотипия) действие. Установлено, что оланзапин снижает двигательную активность во всех поведенческих тестах, циталопрам существенно не влияет сам и не изменяет влияния оланзапина на двигательную активность. В тестах, отражающих антидепрессивную и антидофаминовую активность, при совместном введении препаратов выявляются антагонистические взаимодействия. Не выявлено существенного влияния препаратов на тревожное поведение мышей в тесте темно-светлой камеры.

Ключевые слова: комбинация препаратов, оланзапин, циталопрам, психотропная активность, эксперимент, мыши

ВВЕДЕНИЕ

На практике оптимизация фармакотерапевтического лечения больных с психической патологией чаще всего достигается путем одновременного назначения нескольких психотропных препаратов [1, 5]. К комбинированному лечению прибегают и в тех случаях, когда в рамках одной нозологии определяются симптомы-мишени для разных групп психотропных средств. Наиболее распространенной комбинацией психотропных препаратов при лечении психотических нарушений и депрессивных состояний является сочетание антидепрессанта и антипсихотика. В настоящее время с этой целью чаще всего применяют атипичные антипсихотики (оланзапин, рисперидон, кветиапин и др.) и антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, пароксетин, флувоксамин и т.д.) [7]. Однако несмотря на многократные попытки оценки эффективности подобной терапии, последняя достоверно не установлена [8] и, прежде всего, отсутствуют данные о доклинической оценке комбинации этих препаратов в экспериментах на животных.

Целью настоящей работы стало экспериментальное исследование эффективности атипичного антипсихотика оланзапина (зипрекс) в комбинации с антидепрессантом циталопрамом (ципрамил) на основных моделях патологических состояний, применяемых для оценки активности препаратов в тестах на животных, отражающих антипсихотическое, антидепрессивное и анксиолитическое действие.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 100 мышах-самцах линии SHR массой 25 – 30 г в осенне-весенний период. В работе применяли оланзапин (таблетки зипрекса по 0,005, Elli Lilly), циталопрам (таблетки ципрамила по 0,01, Lundbec), апоморфина гидрохлорид (ICN).

Все препараты вводили внутривентриально в объеме из расчета 0,01 мл на 10 г массы животного.

Поведение животных оценивали в следующих поведенческих тестах.

“Открытое поле” (ОП) выполняли по общепринятой методике. В наших экспериментах “открытое поле” представляло емкость круглой формы, диаметром 40 см, с бортиком высотой 12 см, на дне которой нанесена радиально-круговая разметка. Животное помещали в центр поля и в течение 2 мин регистрировали: число пересеченных линий (двигательная активность — ДА, горизонтальная компонента), число вставаний на задние лапы (вертикальная компонента). При всей простоте данный тест является одним из наиболее информативных при оценке поведения животных.

В качестве поведенческого теста для выявления антидепрессивной активности исследуемых препаратов был использован тест “подвешивания мышей за хвост” (ПХ) [9]. В камере (51 × 25 × 15), поделенной на три отсека по 16 см, мышь подвешивали за хвост на лейкопластыре на расстоянии 1,5 см от кончика так, что расстояние от пола до носа животного составляло 10 см. В течение 6 мин осуществляли наблюдение за поведением одновременно у трех животных, регистрируя длительность иммобилизации (неподвижное зависание). По результатам первичного предварительного тестирования мышей разделили на высокоактивных, у которых продолжительность иммобилизации была ме-

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, 192019, ул. Бехтерева, 3.

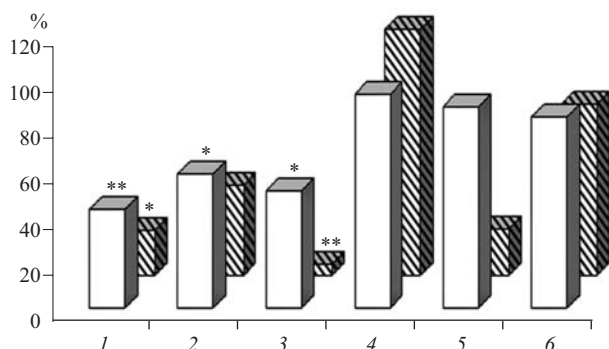


Рис. 1. Влияние комбинации оланзапина и циталопрама на двигательную активность мышей в тесте “открытое поле”.

По оси ординат — изменения (в %) по отношению к данным контрольных групп, принятым за 100 %, горизонтальной и вертикальной активности у мышей в “открытом поле” при введении им оланзапина и его комбинации с циталопрамом. Светлые столбики — локомоции, заштрихованные — стойки.

1 и 4 — оланзапин в дозах 1 и 0,5 мг/кг; 2, 5 и 3, 6 — в комбинации с циталопрамом 10 и 0,5 мг/кг соответственно. Здесь и на рис. 2 и 4: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

нее 90 с, и низкоактивных — продолжительность иммобилизации у которых была более 90 с. Дальнейшие исследования проводили раздельно на однородных группах мышей.

Тревожное поведение оценивали в темно-светлой камере (ТСК), определяя продолжительность нахождения мыши в светлом отсеке и регистрируя число ее переходов между отсеками камеры. Камера состояла из двух частей: светлой (из плексиглаза) 14 × 14 × 12 см и темной (из оргалита) 8 × 14 × 12 см, имеющей открывающуюся непрозрачную крышку. Животное могло переходить из одного отсека в другой через отверстие диаметром 3 см, расположенное на высоте 1 см над полом. Мышь помещали в светлый отсек, в дальний от прохода левый угол. В течение 2 мин наблюдения подсчитывали количество переходов между отсеками и регистрировали продолжительность нахождения в светлом и темном отсеках. В этом тесте так же раздельно оценивали поведение “активных” и “пассивных” животных.

Влияние апоморфина на поведение животных оценивали в камерах размером 5 × 6 × 10 см. Мышь помещали в камеру сразу после введения ей свежеприготовленного раствора апоморфина гидрохлорида и наблюдали за развитием стереотипного поведения (вставание, принюхивание, лизание). Оценивали продолжительность стереотипии.

Статистическую обработку результатов проводили на РС, используя непараметрический критерий U Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные при оценке влияния оланзапина (5; 2,5; 1; 0,5 и 0,1 мг/кг) на поведение мышей в ОП, показали его угнетающее зависимое от дозы

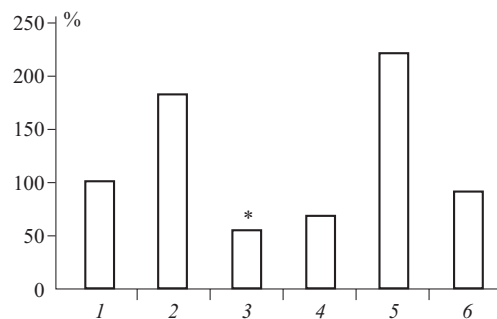


Рис. 2. Влияние циталопрама и его комбинации с оланзапином на продолжительность иммобилизации мышей в тесте подвешивания за хвост.

По оси ординат — продолжительность иммобилизации, выраженную в процентах по отношению к контролю, у мышей при подвешивании за хвост в экспериментальных группах:

1 — контроль; 2 — оланзапин, 0,5 мг/кг; 3 — циталопрам, 10 мг/кг; 4 — циталопрам, 0,5 мг/кг; 5 — комбинация циталопрама (10 мг/кг) и оланзапина (0,5 мг/кг); 6 — комбинация циталопрама (0,5 мг/кг) и оланзапина (0,5 мг/кг).

Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

действие. Циталопрам во всех исследуемых дозах (10; 5; 1 и 0,5 мг/кг) выраженного эффекта на поведение животных не оказывал.

На основании этих результатов были выбраны дозы для последующего изучения влияния комбинаций препаратов на поведение мышей: оланзапин — 1 и 0,5 мг/кг, циталопрам — 10 и 0,5 мг/кг. Оланзапин в дозе 1 мг/кг оказывал слабое тормозящее влияние на активность мышей в ОП, а в дозе 0,5 мг/кг не влиял на нее вовсе. Циталопрам, как отмечено выше, во всех использованных дозах не менял поведения мышей в тесте ОП, в связи с чем в дальнейших экспериментах из всего диапазона были использованы только максимальная и минимальная дозы.

Следует подчеркнуть, что в большей из выбранных доз циталопрам вызывал у животных специфический феномен “встряхивания головой”, который является поведенческой реакцией, отражающей увеличение функциональной активности серотонинергических систем в ЦНС мышей.

Результаты введения комбинации препаратов (циталопрам через 15 мин после введения оланзапина) представлены на рис. 1. Как отмечено выше, оланзапин в дозе 1 мг/кг достоверно снижал ДА мышей в “открытом поле”, а циталопрам на этот эффект нейрореплетика существенного влияния не оказывал.

При исследовании влияния препаратов на поведение мышей в тесте ПХ установлено, что оланзапин в обеих испытываемых дозах увеличивал иммобилизацию до 146 % при введении его в дозе 1 мг/кг и до 182 % — в дозе 0,5 мг/кг. Следует подчеркнуть, что данный “продепрессивный” эффект был отмечен как у высокоактивных, так и у низкоактивных в этом тесте мышей.

Ципраamil зависимо от дозы оказывал “антидепрессивное” действие, снижая продолжительность иммо-

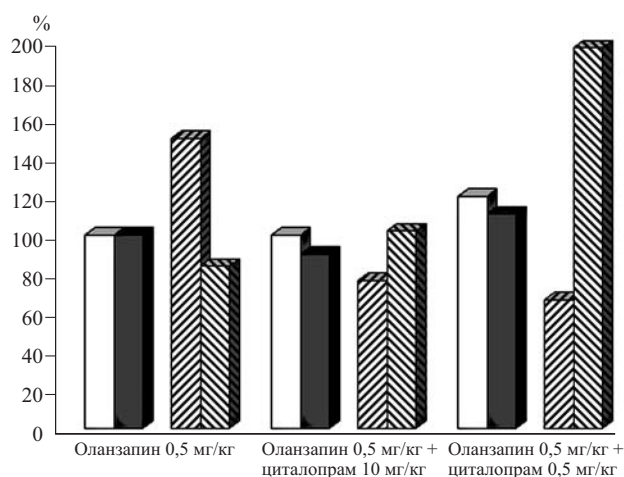


Рис. 3. Влияние оланзапина и его комбинации с циталопрамом на показатели теста темно-светлой камеры у “активных” и “пассивных” мышей.

1-й столбик в паре — количество переходов между отсеками; 2-й столбик в паре — продолжительность пребывания мышей на свету. Темные столбики — показатели “активных” мышей; заштрихованные — показатели “пассивных” мышей.

билизации, но при этом статистически значимо только в группе высокоактивных животных: в дозе 10 мг/кг до 54,3 %, 0,5 мг/кг — до 68,2 %.

Комбинация препаратов во всех сочетаниях оланзапина (1 и 0,5 мг/кг) с ципрамилом (10 и 0,5 мг/кг) увеличивала продолжительность иммобилизации как в группе высоко-, так и в группе низкоактивных животных. На рис. 2 представлены результаты, полученные в тесте ПХ у высокоактивных животных.

Все исследуемые препараты, как и их комбинация не оказывали существенного влияния на поведение мышей в тесте ТСК. На рис. 3 представлены результаты, отражающие изменения показателей теста ТСК (число переходов между отсеками и продолжительность пребывания в светлой камере) у подопытных мышей, выраженные в процентах по отношению к данным контрольной группы, принятым за 100 %. На рисунке приведены данные, отражающие эффект оланзапина в дозе 0,5 мг/кг, поскольку в дозе 1 мг/кг препарат сам по себе вызывал снижение числа переходов в данном тесте более чем на 50 % в сравнении с показателями контрольной группы, что, видимо, отражало его общее угнетающее действие.

Данные о влиянии препаратов на эффект апоморфина представлены на рис. 4.

Оланзапин сокращал продолжительность апоморфиновой стереотипии у мышей, проявляя антидофаминовый эффект. Комбинация оланзапина с циталопрамом оказывала неоднозначное действие в этом тесте. Как свидетельствуют результаты, представленные на рис. 4, при использовании в комбинации препаратов оланзапина в дозе 1 мг/кг отмечалось малозначительное снижение его активности. Если же доза оланзапина составляла 0,5 мг/кг, то его комбинация с цита-

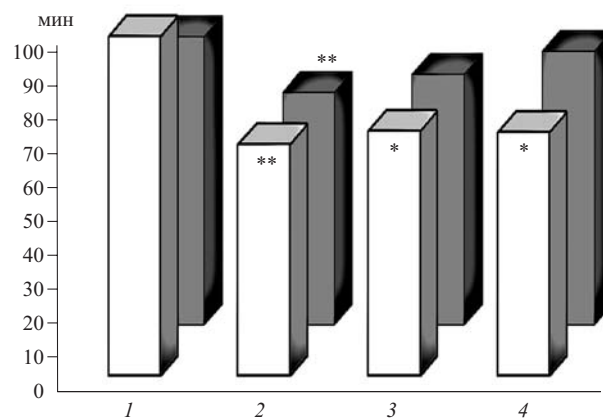


Рис. 4. Влияние оланзапина и его комбинации с циталопрамом на продолжительность апоморфиновой стереотипии.

По оси ординат — продолжительность стереотипного поведения у мышей, мин. Светлые столбики — оланзапин, 1 мг/кг; темные — оланзапин, 0,5 мг/кг. 1 — контроль; 2 — оланзапин; 3 — комбинация оланзапина с циталопрамом, 10 мг/кг; 4 — комбинация оланзапина с циталопрамом, 0,5 мг/кг. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

лопрамом не оказывала достоверного влияния на продолжительность апоморфиновых стереотипий, тогда как сам оланзапин в данной дозе оказывал достоверное подавляющее действие на стереотипное поведение, вызванное апоморфином.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что оланзапин при увеличении дозы оказывает седативное действие, снижая двигательную активность в тестах ОП, ПХ и ТСК. Седативное действие оланзапина хорошо известно в клинических условиях, что позволяет использовать препарат в urgentных ситуациях для купирования психомоторного возбуждения [2]. Любопытно, что циталопрам в широком диапазоне испытываемых доз существенного влияния на двигательную активность мышей не оказывал. Это также согласуется с данными клинических исследований, отмечающих сбалансированное действие препарата, что позволяет использовать его при разнообразной психической патологии [3].

Мы не выявили специфической активности действия комбинации препаратов, так же как и в случае их изолированного использования в тесте ТСК. Эти результаты позволяют говорить о том, что острое введение данных препаратов не влияет специфическим образом на формирование тревожной реакции. Некоторое торможение двигательной активности и уменьшение количества переходов без существенного влияния на нахождение животных в предпочитаемом отсеке позволяет трактовать наблюдаемые изменения как следствие седативного, но не анксиотропного действия препаратов.

Обнаруженные антагонистические эффекты между препаратами в тесте на продолжительность апоморфиновой стереотипии свидетельствуют об ослаблении антидофаминовых эффектов оланзапина циталопрамом.

Итак, полученные в эксперименте на мышах результаты вступают в противоречие с некоторыми клиническими данными/представлениями о положительном опыте применения комбинации атипичных антипсихотиков и избирательных ингибиторов обратного захвата серотонина при тех состояниях, когда у больных одновременно отмечаются симптомы депрессивного и психотического расстройства. В используемых нами тестах, применяемых для стандартной оценки антидепрессивного, антипсихотического (антидофаминового) и анксиолитического действия препараты оказывали специфическое действие. Оланзапин показывал антидофаминовое действие, снижая продолжительность стереотипий, а циталопрам — “антидепрессивное”, увеличивая активные формы поведения животных в тесте ПХ. В тоже время комбинации этих препаратов в разных дозах выраженного влияния не оказывали, а в отдельных случаях даже снижали положительное специфическое действие. Так, в тесте ПХ добавление оланзапина к активным дозам циталопрама сопровождалось снижением “антидепрессивной” активности, а добавление циталопрама к оланзапину в тесте апоморфиновой стереотипии уменьшало выраженность “антипсихотической/антидофаминовой” активности оланзапина. Интересно, что некоторые избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина (ИИОЗС) оказывают “потенцирующие” эффекты в эксперименте при взаимодействии с галлюциногенами [4]. При этом выявлены и эквиваленты пропсихотического действия ИИОЗС и в клинических условиях [6]. Причем эти эффекты могут быть и не связаны с дофаминергическими механизмами, что в еще большей степени может настораживать в отношении использования ИИОЗС при психотических нарушениях [10].

Таким образом, спектр экспериментальной активности каждого препарата, используемого отдельно, вполне согласуется с его основным действием в клинических условиях, в то время как комбинированная терапия только “ухудшает” показатели выявленной экспериментальной психотропной активности. Наши данные указывают на то, что известные спекуляции об “усилении” антидепрессивной активности при психотических депрессиях путем добавления антипсихотиков к базовому антидепрессанту требуют дополнительных исследований, так же как и рекомендации о присоединении ИИОЗС при психотических нарушениях, в структуре которых определяется депрессивный радикал. Естественно, что отождествлять антипсихотическую активность с реакцией мышей на введение апоморфина или антидепрессивное действие с увеличением активных форм поведения в тесте ПХ не представляется возможным. Однако полученный результат свидетельствует о том, что в этих тестах “специфическая” психотропная активность испытываемых препаратов исчезает при комбинированной терапии. Механизм данного эффекта нельзя свести только к седативному действию оланзапина, поскольку функцио-

нальный антагонизм выявлен и в тесте “апоморфиновой стереотипии”, где добавление циталопрама (не обладающего стимулирующим действием) снижало активность антипсихотика. Кроме того, экстраполяцию результатов, полученных при изучении активности препаратов и их комбинаций в эксперименте на животных, в клиническую практику затрудняют два принципиальных положения. Прежде всего, мы исследовали острые эффекты препаратов и их комбинаций, а известно, что при повторных назначениях действие психотропных препаратов может изменяться, поэтому для верификации полученных данных целесообразно исследовать эффекты комбинаций при хроническом введении. Однако даже в отсутствии данных хронического введения комбинации этих средств понятно, что “антагонистический” эффект взаимодействия препаратов будет отмечаться в первое время комбинированной терапии, что требует соответствующих корректирующих мероприятий. С другой стороны, выполненные исследования проводились на “психически здоровых мышах”, что, казалось бы, ограничивает значимость полученных результатов для клинической практики. Тем не менее с ними стоит считаться, если исходить из того, что механизм действия лекарственных средств на нейрохимические системы мозга, учитывая общебиологические тенденции его развития, предполагает формирование сходных медиаторных изменений, но в отличие от “животных реакций” эти изменения в клинической практике, вероятно, имеют психические эквиваленты.

ВЫВОДЫ

1. Оланзапин, но не циталопрам, снижет двигательную активность мышей в тесте “открытое поле” и, вероятно, определяет седативное действие комбинации препаратов.
2. Циталопрам снижает продолжительность иммобилизации мышей в тесте подвешивания за хвост, а оланзапин при совместном введении препятствует развитию этого эффекта.
3. Препараты не оказывают существенного влияния на поведение мышей в тесте темно-светлой камеры.
4. Оланзапин уменьшает продолжительность апоморфиновой стереотипии у мышей, циталопрам при совместном введении снижает его активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Г. Амбрумова, С. Ш. Недува, *Терапия больных шизофренией комбинациями психотропных средств (методическое письмо)*, Минздрав СССР, Москва (1973).
2. М. А. Морозова, Н. Б. Жаркова, А. Г. Бениашвили, *Ж. невропатол. и психиатр.*, № 4, 37 – 43 (2000).
3. K. Brosen and C. A. Naranjo, *Eur Neuropsychopharmacol.*, **11**, 275 – 283 (2001).
4. D. Fiorella, S. Helsley, J. C. Winter, and R. A. Rabin, *Life Sci.*, **59**, PL283 – PL287 (1996).
5. A. A. Kuzland and T. E. Hanlon, *Pharmacopsych. Neuro — Psychopharmacol.*, **4**, 297 – 302 (1971).

6. H. Markel, A. Lec, R. D. Holmes, and E. F. Domino, *J. Pediatrics*, **125**, 817 – 819 (1994).
7. G. Parker, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **17**, 87 – 89 (2002).
8. G. Parker, H. Brotchie, and K. Parker, *Am. J. Psychiatry*, **162**, 796 – 798 (2005).
9. L. Steru, R. Chermat, B. Thierry, and P. Simon, *Psychopharmacology*, **85**, 4, 367 – 370 (1985).
10. J. C. Winter, J. R. Eckler, and R. A. Rabin, *Psychopharmacology*, **172**, 233 – 240 (2004).

Поступила 21.11.07

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECTS OF CITALOPRAM, OLANZAPINE, AND CITALOPRAM/OLANZAPINE COMBINATIONS IN TESTS FOR ANTIPSYCHOTIC, ANTIDEPRESSANT AND ANXIOLYTIC ACTIVITY OF DRUGS

V. L. Kozlovskii, O. G. Kenunen, and A. V. Khrabrova

Bekhterev Psychoneurology Institute, ul. Bekhtereva 3, St. Petersburg, 192019, Russia

The effects of citalopram, olanzapine and their combinations were studied in tests on outbred SHR male mice. The locomotor activity was determined in the open field, the antidepressant effects – in the tail suspension test, the anxiety-like behavior – in the light-dark transition test; in addition, the antidopaminergic effects of drugs and their combination were evaluated using the apomorphine-induced stereotypy. The results indicate that olanzapine inhibits locomotor activity in all behavioral tests, whereas citalopram alone has no significant effect and does not modify the action of olanzapine. An antagonistic interaction between drugs was revealed in tests for the specific antidepressant-like and antidopaminergic activity when citalopram/olanzapine combinations were used. No significant drug influence was observed on the anxiety-related mice behavior in the light/dark test.