

Тразодон при безсонні: систематичний огляд

Безсоння характеризується труднощами засинання, частими нічними пробудженнями та/або раннім пробудженням, що супроводжується значним порушенням активності вдень. Первинне безсоння – це органічне захворювання невідомої етіології, за якого розлади сну тривають понад 1 міс. Вторинне безсоння може бути спричинене психіатричними або соматичними розладами, зовнішніми факторами, змінами циркадного ритму, деякими лікарськими препаратами та ін. Ефективне лікування безсоння складається з нефармакологічних підходів та медикаментозної терапії.

Агоністи бензодіазепінових рецепторів, як-от золпідем, протягом останніх років розглядалися як препарати вибору для короточасного лікування безсоння. Проте нещодавні дослідження показали, що одним з найчастіше застосовуваних снодійних препаратів є тразодон, схвалений Управлінням з контролю за безпекою продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) для лікування депресії. З огляду на широке застосування тразодону в пацієнтів із безсонням був проведений огляд літератури з метою оцінки ефективності й безпеки цього препарату в лікуванні розладів сну.

У базі даних MEDLINE з використанням ключових слів «безсоння», «тразодон», «седативний», «снодійний» виконали пошук клінічних досліджень, опублікованих англійською мовою в період 1983–2016 рр. Загалом було знайдено 173 статті; з них 55 стосувалися теми дослідження. Два оглядачі незалежно один від одного здійснили детальну оцінку повнотекстових публікацій і для остаточного аналізу відібрали 45 статей (табл.).

Фармакологія тразодону

Тразодон – похідне тріазолопідину, що з 1982 р. застосовується для лікування депресії. Препарат належить до класу антагоністів

та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SARI). Тразодон діє як антагоніст серотонінових рецепторів 2 типу (5-HT₂), антагоніст α₁-адренергічних рецепторів та інгібітор транспортера зворотного захоплення серотоніну (SERT). Тразодон модулює супресію кортизолу гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою віссю, що, ймовірно, сприяє ефективності препарату при безсонні. Точний механізм дії лікарського засобу не до кінця вивчений, проте вважається, що його головним фармакологічним ефектом є блокада серотонінових рецепторів 5-HT_{2A} (1 мг тразодону блокує приблизно половину рецепторів 5-HT_{2A} в головному мозку). У вищій дозі (50 мг) тразодон діє антагоністично до H₁-рецепторів гістаміну та α₁-адренорецепторів. Блокування 5-HT_{2A}-, H₁- та α₁-рецепторів чинить снодійний ефект, відзначений при застосуванні тразодону в низьких дозах (25–100 мг). У цих дозах препарат індукує і підтримує сон, не формуючи толерантності та сонливості в денний час, передусім завдяки короткому періоду напівжиття (3–6 год). Натомість для отримання антидепресивного ефекту необхідне одночасне блокування 5-HT_{2A} та SERT, що досягається в разі призначення більш високих доз (150–600 мг). За умови

поєднаної антагоністичної дії щодо 5-HT_{2A} та SERT також може з'явитися толерантність.

Клінічні дослідження тразодону при безсонні

У більшості досліджень, включених до огляду (95,5%; 43/45 досліджень), показана ефективність тразодону в лікуванні безсоння. У 21 дослідженні препарат застосовувався в пацієнтів із депресивними симптомами, в яких безсонням було спричинене власне депресією або прийомом антидепресантів. У 23 дослідженнях тразодон вивчався в лікуванні безсоння, не пов'язаного з депресією (зокрема, в пацієнтів з первинним безсонням, у вагітних, жінок у постменопаузі, осіб з хворобою Альцгеймера та іншими деменціями, пацієнтів з раком, наркозалежних на тлі замісною терапією метадон, пацієнтів з алкогольною залежністю, хворих психіатричного профілю, пацієнтів із соматоформним больовим розладом та здорових осіб).

Ефективність при первинному безсонні

У плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні 306 пацієнтів віком 21–65 років отримували тразодон 50 мг (n=100), золпідем 10 мг (n=102) або плацебо (n=104) на ніч протягом 14 днів. Сон оцінювали за допомогою відповідного опитувальника. Протягом 1-го тижня тразодон зменшував час засинання значно ефективніше порівняно з плацебо (Walsh et al., 1998).

Roth і співавт. (2011) у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні встановили, що тразодон 50 мг, призначений за 30 хв перед сном, ефективно підтримує сон.

Zavesicka і співавт. (2008) оцінювали клінічну ефективність когнітивної поведінкової терапії (КПТ) як єдиного методу та в комбінації з тразодоном. Результати показали, що найефективнішим у лікуванні первинного безсоння є поєднання КПТ і тразодону.

Wichniak і співавт. (2007) застосовували тразодон (25–150 мг/добу) для довготривалого (3 міс) лікування первинного безсоння і дійшли висновку, що препарат підвищує якість сну та покращує функціонування у денний час.

У дослідженні Morin і співавт. (2016), що нині триває, 224 дорослих планують рандомізувати для поведінкової терапії або золпідему (I фаза), а потім пацієнтам, які не досягли ремісії, протягом 6 тиж призначити тразодон (50–150 мг/добу), золпідем або поведінкову терапію (II фаза). Очікується, що результати цього дослідження нададуть корисну інформацію щодо оптимального лікування первинного безсоння.

Ефективність при вторинному безсонні

Безсоння, пов'язане з депресією.

У 1980-х роках у дослідженнях було продемонстровано ефективність тразодону в лікуванні безсоння в пацієнтів із депресією. Ці дослідження фокусувалися переважно на антидепресивній активності препарату (застосовувалися дози ≥100 мг) і використовували суб'єктивні інструменти для оцінки сну. У дослідженнях Wheatly і співавт. (1985) та Ather і співавт. (1984) тразодон підвищував якість сну за візуальною аналоговою

шкалою, найчастішим побічним ефектом була сонливість. У 3 клінічних дослідженнях застосовували Лідський опитувальник оцінку сну (LSEQ); після 6 тиж лікування тразодоном 150 мг/добу пацієнти повідомляли про більш легке засинання й підвищення якості сну.

У 8 більш пізніх дослідженнях за участю пацієнтів з дистимічними або депресивними симптомами вивчали ефективність тразодону в лікуванні безсоння, зумовленого депресією або прийомом антидепресивних препаратів. У дослідженні Mashiko і співавт. (1999) 75 пацієнтів отримували тразодон 50 мг/добу впродовж 2 тиж, потім їх рандомізували для терапії тразодоном 50, 75, 100 мг/добу протягом 4 тиж. Усі дози препарату зменшували розлади сну, які оцінювалися за відповідним розділом рейтингової шкали депресії Гамільтона (HAM-D). Проте найкращий результат продемонструвала доза 100 мг. У пацієнтів із безсонням, що виникло як побічний ефект застосування антидепресантів (інгібіторів моноаміноксидази, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну), тразодон був ефективним і безпечним.

У 2000-х роках седативні властивості тразодону вивчали в дослідженнях за участю пацієнтів із дистимією та депресією. У дозі 100 мг препарат збільшував тривалість повільнохвильового сну й загальну тривалість нічного сну. У багатоцентровому дослідженні Saletu-Zyhlarz і співавт. (2003) із залученням 549 пацієнтів тразодон з контрольованим вивільненням протягом 6 тиж лікування значно зменшував симптоми депресії й покращував якість сну за шкалою HAM-D. У дослідженні Sheehan і співавт. (2009) 206 пацієнтів рандомізували для прийому тразодону 150–375 мг; усі дози препарату були ефективними в лікуванні безсоння. У пілотному дослідженні Giannaccini і співавт. (2016) вивчали взаємозв'язок між мелатоніном і тразодоном у пацієнтів із безсонням, асоційованим з розладами настрою; результати показали, що нормалізація сну й покращення настрою під впливом тразодону принаймні частково опосередковуються його взаємодією з мелатоніном.

Безсоння, не пов'язане з депресією.

Тразодон вивчався у 19 дослідженнях при вторинному безсонні, не пов'язаному з депресією. За допомогою полісомнографії (ПСГ) було встановлено, що тразодон збільшує тривалість глибокого (повільнохвильового) сну, не порушуючи нормальної архітектури сну. У пацієнтів з алкогольною залежністю тразодон у дозах 50–200 мг значно покращував сон за даними ПСГ і Пітсбургського індексу якості сну (PSQI), при цьому відміна препарату асоціювалася зі збільшенням вживання алкоголю.

У дослідженнях, проведених протягом останніх 10 років, тразодон продемонстрував ефективність і безпеку в лікуванні вторинного безсоння, пов'язаного з постменопаузою, раком пізніх стадій, деменцією, підтримувальною терапією метадон, посттравматичним стресовим розладом і соматоформними больовими розладами.

У пацієнтів психіатричного профілю, які перебували на стаціонарному лікуванні, тразодон виявився значно ефективнішим за кветіапін щодо збільшення загальної тривалості сну (Tanimukai et al., 2013). У дослідженні Samargos і співавт. (2014) було встановлено, що тразодон у дозі 50 мг/добу є ефективним і безпечним у лікуванні безсоння в пацієнтів із хворобою Альцгеймера.

Седативні ефекти тразодону також оцінювались у вагітних із безсонням. Пацієнтка (n=67) рандомізували на 3 групи для

ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг

Мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

БАЛАНС ЕФЕКТИВНОСТІ Й БЕЗПЕКИ ПРИ ПОРУШЕННЯХ СНУ, ТРИВОЗІ ТА ДЕПРЕСІЇ²



- Швидке усунення ключових симптомів депресії^{3, 4, 6}
- Відновить фізіологічний сон та усуне тривогу й ажитацію^{5, 7}
- Відновить денну активність, збереже когнітивну функцію⁹
- Поліпшить потенцію і лібідо як у чоловіків, так і в жінок⁸
- Додасть ефективності в роботі й яскравих барв в особистому житті⁹

Коротка характеристика лікарського засобу Триттико.
Триттико є похідним тріазолопідину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресії, що поєднуються з тривожними порушеннями сну, і відзначається швидким початком дії. Триттико стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттико не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку серцево-судинної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттико є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Інші можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування.
Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Ріунте Ангеліні Франческо — А.К.Р.Ф. — Сп.А., Біа Веккіо Дел Піннокіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія.

Р/л МОЗ України для Триттико таблетки пролонгованої дії 75 мг № UA/9939/01/01 та 150 мг № UA/9939/01/02 від 07.08.2014

Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.

1. Stahl University of California, San Diego, Debra Ann Morissette Neuroscience Education Institute «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-ERRATUM», Article in CNS spectrums - December 2014.
2. A. Foglietti et al. Redesigning Trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs. 2012; 26: 1033-1040.
3. Ego CS0008, «Числові ознаки лікування депресивних розладів». МІД № 1611, 2013, Р.С. 161-162.
4. Ego-Freemka, Trazodone — its multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropharmacological Hung. 2010 Dec; 21(4):47-52.
5. Saletu-Zyhlarz G.M., Abu-Baker M.H., Andreev P. et al. Neuropharmacology — 2001. — V. 44. — P. 139-149.
6. Karper S. Current Medical Research and Opinion, 21 (8) 2005.
7. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Kasman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatry — 1993. — V. 50(11). — P. 884-895.
8. Fink H.A., MacDonald R., Bates B.R., Witt L.J. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2003 Sep; 92(4):441-4.
9. Liebert E. Deinent Genital Cogn. Disord. 17, 2004.

Dileo FARM
04119, г. Киев, ул. Ю. Ільченко, 83-Д, оф. 404, тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

ANGELINI

Таблиця. Характеристики досліджень, у яких вивчали тразодон при первинному та вторинному безсонні

Дослідження (рік)	Характеристики пацієнтів	Дизайн	Дозування тразодону	Тривалість лікування	Інструменти для оцінювання якості сну	Висновки
Morin і співавт. (2016)	Первинне безсоння, вік – ≥21 рік (n=224)	Рандомізоване контрольоване II фази	50-150 мг/добу	6 тиж	Щоденник сну, ПСГ	Дослідження триває
Roth і співавт. (2011)	Первинне безсоння, вік – 18-65 років (n=16)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	50 мг/добу	3 тиж	ПСГ	Тразодон ефективно підтримує сон
Zavesicka і співавт. (2008)	Первинне безсоння, середній вік – 46 років (n=20)	Рандомізоване порівняльне (КПТ vs КПТ + тразодон)	100 мг/добу	8 тиж	Оцінювання пацієнтами, ПСГ	КПТ як монотерапія та в комбінації з тразодоном є ефективною для короткотермінового ведення хронічного первинного безсоння
Wichniak і співавт. (2007)	Первинне безсоння, середній вік – 46 років (n=20)	Рандомізоване порівняльне (КПТ vs КПТ + тразодон)	25-150 мг/добу	3 міс	LSEQ	Тразодон покращує якість сну та функціонування в денний час
Walsh і співавт. (1998)	Первинне безсоння, вік – 21-65 років (n=306)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	50 мг/добу	2 тиж	Опитувальник	Тразодон зменшує час засинання, збільшує тривалість і покращує якість сну
Giannacini (2016)	Вторинне безсоння (розлад настрою), середній вік – 46 років (n=17)	Пілотне	10-20 мг/добу	1 міс	HAM-D	Тразодон нормалізує сон і настрої
Eraslan і співавт. (2014)	Вторинне безсоння (постменопауза), середній вік – 51 рік (n=83)	Відкрите рандомізоване (тразодон vs зопіклон)	50-100 мг/добу	4 тиж	HAM-D	Тразодон і зопіклон покращували якість сну та зменшували сексуальну дисфункцію
Camargos і співавт. (2014)	Вторинне безсоння (хвороба Альцгеймера), вік – >60 років (n=36)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	50 мг/добу	2 тиж	Актиграфія	Доза тразодону 50 мг/добу є безпечною й ефективною в лікуванні безсоння
Tanimukai і співавт. (2013)	Вторинне безсоння (рак), середній вік – 61 рік (n=267)	Спостережене	12,5-50 мг/добу	Не зазначено	Аналіз призначень препаратів проти безсоння	Тразодон може бути ефективним у лікуванні безсоння та нічних кошмарів у пацієнтів із раком
Khazaie і співавт. (2013)	Вторинне безсоння (III триместр вагітності) (n=67)	Рандомізоване плацебо-контрольоване	50 мг/добу	6 тиж	Актиграфія	Тразодон покращує якість сну під час вагітності
Doroudgar і співавт. (2013)	Вторинне безсоння (пацієнти психіатричного стаціонару), вік – 18-65 років (n=64)	Спостережене	102 мг (12,5-300 мг/добу)	До 2 тиж	Опитування пацієнтів, журнал сну	Тразодон був кращим за кветіапін у збільшенні тривалості сну та зменшенні кількості нічних пробуджень
Stein і співавт. (2012)	Вторинне безсоння (замісна терапія метадонем), середній вік – 38 років (n=137)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	50-150 мг/добу, самостійне титрування	6 міс	PSQI, ПСГ	Тразодон не покращував суб'єктивних та об'єктивних показників якості сну
Camargos і співавт. (2011)	Вторинне безсоння (деменція), середній вік – 79 років (n=178)	Ретроспективне	50 або 100 мг/добу	Не зазначено	Не зазначено	Тразодон є ефективним у лікуванні безсоння, асоційованого з деменцією
Galecki і співавт. (2010)	Безсоння	Публікація польською мовою	Публікація польською мовою	Публікація польською мовою	Публікація польською мовою	Тразодон може бути ефективним у лікуванні безсоння, рідко спричиняє побічні реакції
Paterson і співавт. (2009)	Здорові чоловіки, вік – 21-34 роки (n=12)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	100 мг/добу + кофеїн	–	ПСГ, ЕЕГ	Тразодон зменшував час засинання та збільшував тривалість сну
Sheehan (2009)	Вторинне безсоння (депресія) (n=412)	Рандомізоване плацебо-контрольоване	150-375 мг/добу	8 тиж	HAM-D	Тразодон покращував сон і добре переносився
Friedmann і співавт. (2008)	Вторинне безсоння (алкогольна детоксикація), вік – 18-65 років (n=173)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	50-150 мг/добу	12 тиж	PSQI	Тразодон підвищує якість сну, проте в разі відміни може зумовлювати збільшення вживання алкоголю
Paterson і співавт. (2007)	Здорові чоловіки, вік – 21-34 роки (n=12)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	100 мг/добу + кофеїн	4 тиж	ПСГ, LSEQ	Тразодон і золпідем зменшували суб'єктивний час засинання
Saletu і співавт. (2005)	Вторинне безсоння (соматоформні больові розлади) (n=11)	В умовах сомнологічної лабораторії	100 мг/добу	–	ПСГ, психометрія	Тразодон нівелював порушення сну, спричинені соматоформним больовим розладом
Kaynak і співавт. (2004)	Вторинне безсоння (жінки з депресією), вік – 20-50 років (n=12)	Подвійне сліпе перехресне плацебо-контрольоване	100 мг/добу	14 днів	ПСГ, PSQI	Тразодон є ефективним у лікуванні безсоння, зумовленого антидепресантами
Schwartz і співавт. (2004)	Вторинне безсоння (пацієнти психіатричного стаціонару) (n=15)	Відкрите рандомізоване (тразодон vs залеплон)	50-100 мг/добу	За потребою	–	Тразодон може мати переваги над залеплоном щодо індукції більш тривалого та глибокого сну
Saletu-Zyharz і співавт. (2003)	Вторинне безсоння, пацієнти з депресією всіх вікових груп (n=549)	Відкрите	50-300 мг/добу (тразодон із контрольованим вивільненням)	6 тиж	HAM-D	Безсоння було симптомом, який найбільше покращувався внаслідок лікування тразодоном
Karam-Hage & Brower (2003)	Вторинне безсоння (алкогольна залежність), середній вік – 44 роки (n=50)	Відкрите пілотне	105±57 мг на ніч	4-6 тиж	Опитувальник проблем зі сном	Тразодон і габапентин значно покращували сон
Le Bon і співавт. (2003)	Вторинне безсоння (алкогольна залежність) (n=16)	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване	Титрування до 200 мг/добу	4 тиж	ПСГ	Тразодон може бути ефективним у лікуванні безсоння, асоційованого з відміною алкоголю
Saletu-Zyharz і співавт. (2002)	Вторинне безсоння (депресія), здорові добровольці (контроль) (n=22)	Сліпе перехресне плацебо-контрольоване	100 мг/добу	1 ніч	ПСГ, SASAQS	Тразодон 100 мг збільшував загальну тривалість сну й підвищував його ефективність, проте не впливав на тривалість засинання
Saletu-Zyharz і співавт. (2001)	Вторинне безсоння (дистимія), середній вік – 50 років (n=22)	Сліпе перехресне плацебо-контрольоване	100 мг/добу	1 ніч	ПСГ, SASAQS	Тразодон 100 мг покращував об'єктивні й суб'єктивні показники якості сну та пробудження, зокрема підвищував тривалість повільнохвильового сну
Warner і співавт. (2001)	Вторинне безсоння (ПТСР) (n=74)	Опитування щодо корисності тразодону	50-200 мг/добу	–	Емпіричне запитання	Тразодон є ефективним у пацієнтів із хронічним ПТСР, безсонням і частими кошмарами
Mashiko і співавт. (1999)	Вторинне безсоння (депресія) (n=75)	Рандомізоване неконтрольоване (пошук оптимальної дози)	50, 75 або 100 мг/добу	6 тиж	Оцінювання пацієнтами	Тразодон 50-100 мг/добу зменшував порушення сну, найефективнішою була доза 100 мг
Haffmans & Vos (1999)	Вторинне безсоння (брофаромін у пацієнтів із депресією) (n=17)	Рандомізоване подвійне сліпе перехресне плацебо-контрольоване	50 мг/добу	1 тиж	ПСГ, HAM-D	Тразодон у низьких дозах може бути ефективним і безпечним у лікуванні безсоння, зумовленого інгібіторами MAO
Yamadera і співавт. (1999)	Здорові чоловіки (n=12)	Нерандомізоване неконтрольоване	50-100 мг/добу	2 ночі	ПСГ	Тразодон збільшував тривалість повільнохвильового сну
Arriaga і співавт. (1997)	Вторинне безсоння (велика депресія) (n=9)	Сліпе	50-250 мг/добу	5 тиж	ЕЕГ	Тразодон покращував об'єктивні показники сну та підвищував кількість періодів повільнохвильового сну
Nierenberg і співавт. (1994)	Вторинне безсоння (флуоксетин, бупропіон у пацієнтів із депресією) (n=17)	Рандомізоване подвійне сліпе перехресне плацебо-контрольоване	50-100 мг/добу	6,5 днів (в середньому)	PSQI	Тразодон є ефективним снодійним у пацієнтів із безсонням, асоційованим із прийомом антидепресантів
Parrino і співавт. (1994)	Вторинне безсоння (дистимія) (n=6)	Нерандомізоване неконтрольоване сліпе	50-100 мг/добу	6 тиж	ПСГ, ВАШ	Тразодон значно збільшує тривалість повільнохвильового сну
Van Bommel і співавт. (1992)	Вторинне безсоння (депресія) (n=8)	Нерандомізоване неконтрольоване сліпе	300-400 мг/добу	5 тиж	ПСГ	Тразодон не впливав на повільнохвильовий сон, проте пригнічував REM-сон
Scharf & Sachais (1990)	Вторинне безсоння (депресія) (n=6)	Нерандомізоване неконтрольоване сліпе	150-400 мг/добу	8 тиж	ПСГ	Тразодон значно зменшував симптоми депресії та покращував полісомнографічну архітектуру сну
Ware & Pittard (1990)	Здорові чоловіки (n=6)	Подвійне сліпе перехресне плацебо-контрольоване	50-200 мг/добу	4 ночі	ПСГ	Тразодон значно збільшував час глибокого сну, не впливаючи на нормальну архітектуру сну
Jacobsen (1990)	Вторинне безсоння (інгібітори MAO в пацієнтів із великою депресією) (n=48)	Відкрите	50-75 мг/добу	–	–	Тразодон у низьких дозах може бути ефективним і безпечним у лікуванні безсоння, зумовленого інгібіторами MAO чи іншими причинами
Botros і співавт. (1989)	Вторинне безсоння (депресія) (n=20)	Рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах	50 мг/добу	3 тиж	Опитувальники сну	Тразодон покращував якість сну
Davey (1988)	Вторинне безсоння (депресія) (n=183)	Рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах	50 мг 3 р/добу чи 150 мг 1 р/добу	6 тиж	LSEQ	Тразодон 150 мг чинив більш виражений позитивний вплив на якість сну протягом перших тижнів лікування
Moon & Davey (1988)	Вторинне безсоння (депресія) (n=39)	Рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах	150 мг/добу	6 тиж	HAM-D, LSEQ	Тразодон 150 мг полегшував засинання та підвищував якість сну
Mouret і співавт. (1988)	Вторинне безсоння (депресія) (n=10)	Нерандомізоване неконтрольоване	400-600 мг/добу	5 тиж	ПСГ	Тразодон може бути показаний для лікування пацієнтів із депресією та безсонням
Blacker і співавт. (1988)	Вторинне безсоння (депресія) (n=227)	Рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах	150 мг/добу	6 тиж	LSEQ	Тразодон підвищував якість сну, полегшував засинання та краще переносився порівняно з іншими антидепресантами
Ather і співавт. (1985)	Вторинне безсоння (депресія), пацієнти похилого віку (n=149)	Рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах	100-300 мг/добу	6 тиж	ВАШ	Тразодон покращував суб'єктивну оцінку сну
Wheatley (1984)	Вторинне безсоння (депресія) (n=146)	Рандомізоване контрольоване	100-150 мг/добу	6 тиж	HAM-D, ВАШ	Прийом тразодону 1 або 2 р/добу сприяв покращенню сну
Montgomery (1983)	«Поганий сон» за суб'єктивною оцінкою, вік – 61 рік (n=9)	Нерандомізоване неконтрольоване	150 мг/добу	3 тиж	ПСГ, ВАШ	Тразодон покращував суб'єктивну оцінку сну протягом перших 2 тиж

Примітки: ПСГ – полісомнографія; КПТ – когнітивно-поведінкова терапія; LSEQ – Лідський опитувальник якості сну; HAM-D – шкала депресії Гамільтона; PSQI – Пітсбурзький індекс якості сну; ЕЕГ – електроенцефалографія; SASAQS – шкала самостійної оцінки якості сну та пробудження; ПТСР – посттравматичний стресовий розлад; ВАШ – візуальна аналогова шкала; MAO – моноаміноксидаза.

прийому тразодону (50 мг/добу), дифенгідраміну або плацебо. Для визначення загальної тривалості й ефективності сну використали актиграфію. Дослідники дійшли висновку, що застосування тразодону для лікування безсоння в III триместрі вагітності може попередити післяпологову депресію.

Безпека

Основні побічні ефекти тразодону є відносно легкими й включають денну сонливість, головний біль й ортостатичну гіпотензію. Остання зумовлена агоністичною дією стосовно α_1 -адренорецепторів і є потенційно серйозним станом, особливо в пацієнтів похилого віку, схильних до падіння й травмування. У 2-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у пацієнтів із хворобою Альцгеймера тразодон 50 мг добре переносився, побічні ефекти були легкими і минали самостійно (Camargos et al., 2014). Результати цього дослідження щодо

безпеки тразодону в пацієнтів похилого віку узгоджуються з даними інших робіт.

При застосуванні тразодону в дозах >100 мг/добу повідомлялося про такий побічний ефект, як денна сонливість. З огляду на це під час лікування препаратом пацієнтам не рекомендовано керувати автомобілем.

Рідкісними побічними ефектами тразодону є припізм (1/1000-1/10 000) і підвищення лібідо, через що він вважається ефективним у лікуванні сексуальної дисфункції. До рідкісних небажаних реакцій на лікування тразодоном також належать диспепсія та зниження апетиту.

Тразодон має мінімальні антихолінергічні властивості, тому асоціюється з нижчою частотою кардіоваскулярних побічних ефектів порівняно з трициклічними антидепресантами.

Узагальнюючи дані щодо безпеки, можна констатувати, що в цілому тразодон є безпечним і добре переноситься. Проте,

призначаючи цей засіб для лікування безсоння, слід пам'ятати, що його профіль побічних ефектів відрізняється від такого традиційних снодійних.

Висновки

Включені в огляд дослідження демонструють, що тразодон є ефективним і безпечним препаратом для лікування безсоння в різних популяціях пацієнтів, зокрема у хворих із коморбідною депресією, дистимією, соматоформними больовими розладами, деменцією, алкогольною залежністю, психіатричними розладами. Тразодон є високоефективним при безсонні, асоційованому з вагітністю, постменопаузою або посттравматичним стресовим розладом, а також у здорових дорослих із розладами сну, спричиненими вживанням кофеїну. Важливими перевагами тразодону є сприятливий профіль переносимості та мінімальний ризик формування залежності.

У випадках, коли безсоння є проявом або результатом депресивного епізоду, тразодон є препаратом вибору, особливо в пацієнтів із супутньою кардіоваскулярною патологією. У подальших дослідженнях доцільно вивчити ефективність і безпеку тразодону в педіатричній популяції, різних вікових групах пацієнтів із вторинним безсонням (внаслідок апное уві сні, хронічного болю, фібриміалгії і т. ін.), а також оцінити здатність препарату завдяки нормалізації сну покращувати прогноз інших захворювань.

Список літератури знаходиться у редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Jaffer K.Y., Chang T., Vanle B. et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci*. 2017 Aug 1;14 (7-8): 24-34. eCollection 2017 Jul-Aug.

Переклав з англ. Андрон Буряк