

# Роль тразодону в лікуванні великого депресивного розладу: оновлений огляд

**Великий депресивний розлад (ВДР) – найпоширеніше порушення настрою та основна причина непрацездатності в усьому світі [1], що впливає на численні функціональні сфери, в т. ч. на здатність до навчання, продуктивність праці, якість життя. Лікування ВДР передбачає психотерапію, психофармакотерапію або їхню комбінацію. Терапія із застосуванням антидепресантів, мета якої полягає у досягненні ремісії та відновленні функціонування, є найпопулярнішим способом лікування тяжкої депресії [2, 3]; однак такі цілі досягаються лише приблизно в половини пацієнтів, у багатьох хворих виникають рецидиви ще до одужання. Такий низький рівень ефективності може бути наслідком неадекватної терапії [4] або низької прихильності до лікування [5]. Хворі, які потребують тривалішого лікування для досягнення ремісії, мають вищий ризик раннього рецидиву [6]. Пацієнти, котрі не досягли ремісії після адекватної терапії  $\geq 2$  антидепресантами, вважаються резистентними до лікування [7]. В цьому огляді представлено оновлення останніх клінічних даних щодо застосування тразодону при ВДР та його місця в сучасних стратегіях терапії ВДР із фокусуванням на тразодоні пролонгованої дії, також симптомах, що погано корегуються іншими методами лікування.**

## Тразодон

Тразодон – похідне триазолопїридину, що пригнічує зворотне захоплення серотоніну, блокує гістамінові та  $\alpha 1$ -адренергічні рецептори; представлений на ринку в різних формах, у т. ч. у вигляді таблеток для одноразового прийому протягом доби. Результати клінічних досліджень довели, що антидепресивна ефективність тразодону в разі застосування в дозі  $\geq 150$  мг/добу є зрівняною із такою трициклічних антидепресантів [12-14], селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) [15-18] та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (ІЗСН) [19]. Тразодон переважно добре переноситься та може мати додаткові переваги для пацієнтів, які страждають на велику депресію та порушення сну [11].

## Фармакокінетичні властивості препаратів тразодону

Тразодон XR призначають 1 р/добу в дозі до 300 мг на ніч, що дозволяє забезпечити його контрольоване вивільнення протягом 24 год [20]. Прийом тразодону XR1 р/добу протягом 7 днів спричиняє досягнення AUC у плазмі крові, схожу на таку препаратів тразодону з негайним вивільненням, які приймають 3 р/добу, але зі зменшенням пікової максимальної концентрації (C<sub>max</sub>) на 43% [21]. Це покращує переносимість, одночасно збільшуючи ймовірність підтримання концентрації препарату на рівні, необхідному для виявлення антидепресивної активності.

## Фармакодинамічні властивості тразодону та зв'язок із клінічною ефективністю

### Дозозалежна активність

Тразодон – дозозалежний багатофункціональний лікарський засіб, який при застосуванні в низьких дозах впливає лише на свої найбільш афінні місця зв'язування, а за використання у вищих дозах чинить додаткові фармакологічні ефекти.

Дози 150-600 мг необхідні для насичення транспортерів серотоніну та досягнення антидепресивної активності (табл. 1). В такій дозі тразодон – багатофункціональний серотонінергічний засіб, що інгібує транспортер серотоніну (SERT), а також є антагоністом 5-HT<sub>2A</sub>- та 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторів [22, 23], що робить його багатофункціональним антагоністом серотонінових рецепторів та інгібітором зворотного захоплення серотоніну (serotonin receptor antagonist and reuptake inhibitor – SARI).

Таблиця 1. Фармакодинамічні властивості тразодону в дозі 150-600 мг/добу

- Антидепресивні властивості – антагонізм до 5-HT<sub>2A</sub>- та 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторів; інгібування транспортерів серотоніну; частковий агонізм із 5HT<sub>1A</sub>-рецепторів
- Анксиолітичні властивості – антагонізм до 5HT<sub>2C</sub>-рецепторів
- Покращення сну – антагонізм до 5HT<sub>2A</sub>- (H<sub>1</sub>-антагонізм) та  $\alpha_1$ -рецепторів
- Вплив на збудження – блокада  $\alpha_1$ - та антагонізм до 5HT<sub>2A</sub>-рецепторів
- Мінімальний антихолінергічний вплив

Тразодон у дозі 25-150 мг демонструє снодійну активність завдяки антагонізму до 5-HT<sub>2A</sub>-, H<sub>1</sub>- та  $\alpha 1$ -рецепторів. Оцінка зайнятості рецепторів головного мозку на основі фармакокінетичної моделі підтверджує мультимодальну активність тразодону, що може сприяти швидкому початку його антидепресивної дії та здатності ефективно нівелювати різноманітні симптоми в пацієнтів із депресією [24].

### Швидкий початок дії

Загалом ефективність антидепресантів залишається субоптимальною; частково це може бути пов'язано із затримкою початку дії. Як свідчать результати контрольованих клінічних досліджень [25, 26] та випробувань, проведених у реальних умовах [27], тразодону притаманний швидкий початок дії. Останній обумовлює високу ефективність щодо нівелювання таких симптомів депресії, як безсоння, тривога, дратівливість і психомоторне збудження [11, 28] завдяки комбінованого впливу: часткового агонізму з 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторами й інгібуванню транспортерів серотоніну [29].

## Оновлені клінічні дослідження тразодону за ВДР

Після останнього великого огляду [11] проведено 3 проспективних дослідження ефективності та безпеки тразодону в пацієнтів із ВДР [26, 34, 35].

Ефективність і безпеку тразодону, що приймається 1 р/добу, порівнювали з венлафаксином пролонгованої дії у 8-тижневому активному контрольованому дослідженні, в якому дорослих хворих на ВДР (n=324) рандомізували для прийому тразодону 300 мг/добу (n=166) або венлафаксину 75-225 мг/добу (n=158) [26]. Первинною кінцевою точкою ефективності вважали не менше ефективність середніх змін шкали Гамільтона для оцінки депресії (HAM-D-17) під час першого та останнього візитів на 56-й день дослідження в групах пацієнтів, які закінчили випробування за протоколом (PP-популяція), а також отримали не менше однієї дози досліджуваних препаратів (ІТТ-популяція). Вторинні кінцеві точки включали середні зміни шкали оцінки депресії Монтгомері – Асберга (MADRS); (ii) шкали загального клінічного враження щодо тяжкості захворювання (CGI-S) та покращення (CGI-I) на 56-й день, а також частоту відповіді ( $\geq 50\%$  зниження від початкового рівня за загальною шкалою HAM-D-17) і ремісії (бал за HAM-D-17  $\leq 7$ ) під час останнього візиту.

Середні дози препаратів: тразодону – 311,4 $\pm$ 48,7 мг/добу, венлафаксину – 84,1 $\pm$ 29,9 мг/добу. Обидва препарати ефективно знижували показники HAM-D-17 на 8-му тижні порівняно з початковим рівнем в ІТТ-популяції (тразодон 12,9 $\pm$ 6,82; венлафаксин 14,7 $\pm$ 6,56), у PP-популяції (тразодон (n=122) 15,4 $\pm$ 5,32; венлафаксин (n=127) 16,4 $\pm$ 5,39). На 7-й день лікування зафіксовано зниження балів за шкалою HAM-D-17 у групі тразодону порівняно із групою венлафаксину (p<0,05). На 56-й день на терапію відповіли 65,4% хворих групи тразодону, 76,3% із групи венлафаксину (p<0,05), але клінічна ремісія зберігалася

в 37,7% пацієнтів групи тразодону й 52,0% групи венлафаксину. Найчастішими небажаними реакціями в групі тразодону були запаморочення та сонливість, в групі венлафаксину – нудота і головний біль [26].

Резистентна депресія [7] та депресія, що складно лікується [9], – поширені й обтяжливі. Ефективне лікування має бути спрямованим на нівелювання симптомів, які, як відомо, погіршують реакцію, функціональність та/або якість життя [8]. Фармакологічне посилення може виявитися ефективним компонентом комплексної стратегії, заснованої на підсиленні. Fang і співавт. оцінювали ефективність та переносимість 5 різних препаратів-підсилювачів у поєднанні з пароксетином 20 мг/добу у 8-тижневому рандомізованому дослідженні, в якому взяли участь дорослі з резистентною депресією (n=225) [34]. Серед оцінюваних препаратів – тразодон 100 мг/добу, буспірон 30 мг/добу, рисперидон 2 мг/добу, тиреоїдний гормон 80 мг/добу та вальпроєва кислота 600 мг/добу. Виявлено статистично значущі відмінності між групами щодо первинних результатів: змін показника HAM-D-17  $\leq 7$  балів наприкінці дослідження. Переносимість також була однаковою між групами; протягом періоду випробування не зареєстровано жодних серйозних побічних явищ. У групі пароксетин + тразодон (n=47) 20 пацієнтів (43%) досягли ремісії, а 29 осіб (62%) відповіли на лікування зниженням загального бала HAM-D-17 на  $\geq 50\%$  наприкінці дослідження. У випробуванні була відсутня група плацебо для порівняння результатів.

Zhang і співавт. оцінювали ефективність, безпеку та клінічну значущість тразодону пролонгованої дії (Триттіко®), який приймали 2 р/добу, в 6-тижневому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні з гнучким дозуванням, де дорослих із ВДР (n=363) рандомізували для прийому тразодону пролонгованої дії (150-450 мг/добу) або плацебо [35]. Група тразодону пролонгованої дії отримувала середню максимальну дозу тразодону 273 мг/добу та мала значно більше покращення порівняно із середнім загальним балом HAM-D-17 наприкінці дослідження (первинний результат) та плацебо (-11,07 проти -8,29; p<0,001).

Частота відповіді, яку визначали як покращення загального бала HAM-D-17 на  $\geq 50\%$ , під час застосування тразодону пролонгованої дії становила 59,6% (109/183) порівняно із 37,2% (67/180) у групі плацебо (p<0,001), а частота ремісії, визначена як загальний бал HAM-D-17  $\leq 7$ , була значно вищою в разі використання тразодону пролонгованої дії (35,5% (65/183) проти 22,2% (40/180); p=0,005). Відповідно до попередніх досліджень [25] якість сну, оцінена за допомогою Піттсбурзького індексу якості сну, значно поліпшилася порівняно з початковим рівнем при застосуванні тразодону пролонгованої дії та плацебо (p<0,001).

Тразодон добре переносився. Небажані явища (n=241) були переважно легкими чи помірними, про які повідомили 156 із 366 пацієнтів, включаючи 100 осіб, котрі отримували тразодон пролонгованої дії (54,1%), а також 56 хворих, що одержували плацебо (30,9%). Запаморочення,

ксеростомія та сонливість – найпоширеніші побічні реакції; запаморочення і сонливість значно частіше спостерігали під час застосування тразодону.

### Нещодавні дослідження в умовах реальної клінічної практики

Декілька нещодавніх досліджень, виконаних в умовах реальної практики, досліджували ефективність і переносимість тразодону [27, 36, 37]. Miljevic і співавт. провели 8-тижневе багатоцентрове відкрите спостережне випробування для оцінки ефективності та переносимості тразодону пролонгованої дії, який у цьому випадку призначався 1 р/добу ввечері дорослим хворим на ВДР (n=242), котрі переживали депресивний епізод без психотичних ознак [36]. Монотерапію тразодоном розпочинали з 50 мг і титрували до 150 мг протягом 2 тиж із можливістю збільшення дози до 300 мг/добу залежно від відповіді пацієнта (HAM-D-17) на 2-му тиж порівняно з початковим рівнем. Дозу 300 мг отримували 54 хворих. Результати оцінювали на 2-му, 4-му та 8-му тиж за допомогою опитувальників HAM-D-17, HAM-A-14 і CGI-S, а відповідь на лікування визначали як покращення показників HAM-D-17 або HAM-A-14 на  $\geq 50\%$  порівняно з початковим рівнем. Значне покращення депресії констатували під час першого контрольного візиту: початкове значення HAM-D-17 із 23,74 (95% довірчий інтервал (ДІ) 23,15-24,33) досягло 17,32 (95% ДІ 16,59-18,06) через 2 тиж лікування ( $p < 0,001$ ) та продовжувало покращуватися до 8,67 (95% ДІ 8,02-9,32) на 8-му тиж лікування ( $p < 0,001$ ). Спостерігали аналогічне поліпшення значень шкали HAM-A-14. На 2-му тиж на терапію відповіли 12% пацієнтів і ще  $>80\%$  – наприкінці випробування.

### Особливі ситуації та групи пацієнтів для призначення тразодону

ВДР – гетерогенна патологія [42, 43], що характеризується різноманітними симптомами, які можуть по-різному реагувати на певне лікування. Завдяки унікальному механізму дії та низькому ризику виникнення побічних антихолінергічних і сексуальних побічних ефектів тразодон має низку переваг при лікуванні коморбідної тривоги, ажитації або безсоння [11]; він також використовується поза зареєстрованими показаннями, особливо для терапії безсоння і тривоги [44].

Під час проведення декількох досліджень порівнювали ефективність тразодону в лікуванні депресії з іншими класами антидепресантів, включаючи СИЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралін, циталопрам, есциталопрам), ІЗЗСН (венлафаксин, міртазапін), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та дофаміну (бупропіон), трициклічні антидепресанти (зокрема, амітриптилін, іміпрамін) [11]. Результати цих досліджень узгоджуються з літературними даними та підтверджують, що ефективність тразодону є зрівняною із вищезазначеними антидепресантами. Однак механізм дії тразодону сприяє вирішенню певних аспектів депресії, включаючи безсоння, ажитацію, тривогу та дратівливість; він відрізняється від бензодіазепінів низьким ризиком зловживання, залежності та толерантності. На відміну від трициклічних антидепресантів зазвичай не спричиняє антихолінергічних побічних ефектів. На відміну від міртазапіну не провокує підвищення апетиту чи маси тіла. Крім того, порівняно з деякими СИЗС тразодон не впливає на рівні інших препаратів у крові через взаємодію із ферментами цитохрому Р450. Щодо побічних ефектів тразодону, то особливої обережності слід дотримуватися в пацієнтів із підвищеним ризиком аритмії/падіння через надмірну седативну дію або ортостатичну гіпотензію.

Переваги доступних форм тразодону в різних клінічних ситуаціях наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Різні форми тразодону надають можливість адаптувати лікування до індивідуальних симптомів і потреб пацієнта

- Тразодон пролонгованої дії (Триттіко®) може задовольнити потреби пацієнтів із легкою / помірною великою депресією, початковим й центральним безсонням, а також помірно / тяжкою денною чи нічною тривожністю. Забезпечує нижчі пікові, але стійкі концентрації у крові порівняно із формами з негайним вивільненням [46].
- Тразодон тривалої дії (Триттіко® XR) забезпечує постійне вивільнення тразодону протягом 24 год і підходить для лікування великої депресії, що супроводжується раннім, центральним або пізнім безсонням, денною чи нічною тривожною, включаючи тяжку депресію, що потребує постійного підтримання терапевтичних рівнів препарату в крові [20, 21].

### Висновки

Тразодон – добре відомий антидепресант із хорошою переносимістю та зіставним профілем ефективності з іншими антидепресантами, що було продемонстровано як у клінічних дослідженнях, так і в клінічній практиці. Тразодон особливо корисний для пацієнтів із ВДР і такими супутніми симптомами, як безсоння, тривога, дратівливість або психомоторне збудження.

Оптимальні дози тразодону для досягнення антидепресивного ефекту в дорослих зазвичай становлять 150-300 мг/добу та часто є вищими, ніж дози, що застосовуються, коли тразодон призначають для посилення антидепресивного ефекту іншого препарату або для лікування безсоння. Тразодон добре переноситься і має низький ризик антихолінергічних побічних ефектів (закрепу, затримки сечі, ксеростомії), збільшення маси тіла, сексуальних побічних ефектів.

Різні форми тразодону дають можливість адаптувати лікування до індивідуальних симптомів і потреб пацієнта.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Fagioli A. et al. Role of trazodone in treatment of major depressive disorder: an update. *Ann Gen Psychiatry*. 2023; 22 (1): 32. doi: 10.1186/s12991-023-00465-y.

Переклала з англ. **Тетяна Можина**

Назустріч сонцю

# ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг<sup>1</sup>

**ПЕРЕМОГА НАД СТРЕСОМ, ТРИВОГОЮ ТА ДЕПРЕСІЄЮ У НАЙВАЖЧИЙ ПЕРІОД ЖИТТЯ<sup>10</sup>**



- ▶ **ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ ДЕПРЕСІЇ** порушенням сну<sup>7</sup>
- ▶ **ПРОТИТРИВОЖНА ЕФЕКТИВНІСТЬ** дорівнюється бензодіазепінам<sup>8</sup>
- ▶ **СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ ЯКОСТІ** та тривалості сну<sup>12,13</sup>
- ▶ **БАЛАНС** ефективності та безпеки<sup>6</sup>



1. Інформація для медичного застосування мікровагою засіб Триттіко 75/150/300 мг. 2. <https://www.fda.gov/ucma> в США. 3. <https://www.fda.gov/ucma> в Європі. 4. 2. Sheehan DJ, et al. *International Association of Major Depressive Disorder: A Consensus Document*. *World Journal of Psychiatry* 2009; 1: 5. Kayser J, et al. *Pharmacokinetics of Trazodone Hydrochloride in Patients with Major Depressive Disorder*. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2008; 28(1): 10-15. 6. Sheehan DJ, et al. *The Efficacy and Safety of Mirtazapine in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002; 22(1): 10-15. 7. Sheehan DJ, et al. *The Efficacy and Safety of Mirtazapine in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002; 22(1): 10-15. 8. Sheehan DJ, et al. *The Efficacy and Safety of Mirtazapine in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002; 22(1): 10-15. 9. Sheehan DJ, et al. *The Efficacy and Safety of Mirtazapine in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002; 22(1): 10-15. 10. Sheehan DJ, et al. *The Efficacy and Safety of Mirtazapine in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002; 22(1): 10-15. 11. Sheehan DJ, et al. *The Efficacy and Safety of Mirtazapine in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002; 22(1): 10-15. 12. Sheehan DJ, et al. *The Efficacy and Safety of Mirtazapine in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002; 22(1): 10-15. 13. Sheehan DJ, et al. *The Efficacy and Safety of Mirtazapine in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002; 22(1): 10-15.

