

## Персоналізоване лікування різних фенотипів депресії: роль тразодону в терапії депресії з безсонням

**Великий депресивний розлад (ВДР) – надзвичайно поліморфна за клінічними проявами патологія, що обов'язково слід урахувати під час лікування. Цей огляд присвячено використанню тразодону (Триттіко / Триттіко XR) при ВДР із безсонням, у т. ч. доказовій базі препарату, місцю в клінічних настановах і реальному досвіду лікарів.**

### Фенотипи депресії

Номенклатура DSM-5 дозволяє діагностувати ВДР, якщо пацієнт протягом щонайменше 2 тиж майже щодня та протягом більшої частини дня відчував  $\geq 5$  характерних симптомів, обов'язковим з яких є пригнічений настрій та/або зниження зацікавленості. Важливо зазначити, що всі критерії DSM-5 (за винятком пригніченого настрою) включають щонайменше два субсимптоми. Це означає, що у двох людей, у яких діагностовано ВДР, узагалі може не бути жодного спільного симптому. Якщо враховувати тільки 9 критеріїв, перелічених у DSM-5, можливі 227 різних клінічних профілів ВДР, а якщо взяти до уваги всі субсимптоми – 16 400. Fried і співавт. [2] оцінили профілі ВДР у 3703 амбулаторних пацієнтів і з'ясували, що найпоширеніший мав частоту лише 1,8%. Суттєва мінливість клінічної картини ставить під сумнів статус ВДР як когерентного та специфічного синдрому, а також пропонує потенційне пояснення складності обрання ефективного лікування. Проте цікаво, що в зазначеному дослідженні всі 10 найпоширеніших клінічних профілів включали безсоння. У цьому огляді розглянуто клінічну ефективність тразодону саме при депресії з безсонням.

за винятком 5-HT<sub>1A</sub>-серотонінових рецепторів, щодо яких він діє як частковий агоніст (тобто як буспірон і тандоспірон), але з порівняно більшою внутрішньою активністю. Водночас тразодон не має клінічно значущої спорідненості до мускаринових ацетилхолінових рецепторів, тому в нього відсутні такі побічні ефекти, як затримка сечі, закріп, сухість у роті, загострення закритокутової глаукоми тощо.

Інгібування зворотного захоплення серотоніну, а отже, клінічно значущий антидепресивний ефект спостерігаються в разі прийому помірних і високих доз тразодону (в дорослих починаючи зі 150 мг/добу), тоді як менші дози препарату ефективні для лікування безсоння при депресії. Оскільки безсоння є одним із найпоширеніших активних або залишкових симптомів депресії на тлі лікування селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), тразодон часто застосовується в поєднанні з цими антидепресантами.  $\alpha_1$ -адренергічна блокада в синергії з антагонізмом 5-HT<sub>2A</sub>-серотонінових і H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів може чинити седативний ефект, що корисно для пацієнтів із супутнім збудженням.

Нещодавно Європейською колегією нейропсихіофармакології було розроблено нову класифікацію психотропних препаратів (Neuroscience-based Nomenclature, NbN), яка базується на механізмі дії. У цій системі фармакодинамічний профіль тразодону був визначений як мультимодальний, оскільки препарат взаємодіє з  $\geq 2$  фармакологічними мішенями та характеризується  $\geq 2$  механізмами дії. Особливістю класифікації NbN є те, що вона постійно оновлюється на основі нових знань про нейробіологію. Так, за останні 5 років відбулася серйозна еволюція в розумінні патогенезу депресії – від першої моноамінергічної гіпотези до її інтеграції з нейротрофічною гіпотезою, виявлення ролі активації мікроглії та нейрозапалення. Своєю чергою, останні доклінічні дослідження щодо тразодону доводять, що він діє як на нейрональному, так і на гліальному рівні, зменшуючи вивільнення прозапальних цитокінів (IL-6) і сприяючи вивільненню нейротрофічних факторів. Нещодавно виявлені нейропротекторні властивості тразодону можуть бути особливо актуальні при лікуванні депресії в людей похилого віку.

Що стосується фармакокінетики, то тразодон добре засвоюється після перорального прийому. Кращий фармакокінетичний профіль демонструє препарат пролонгованого вивільнення, котрий можна приймати лише 1 р/добу дозою 150 мг або 2 р/день за добової дози 300 мг. Дослідження продемонстрували, що прийом таблетки тразодону пролонгованого вивільнення 150 мг 1 р/добу забезпечує фармакокінетичний профіль, еквівалентний триразовому прийому таблеток негайного вивільнення по 50 мг.

Найновішою є лікарська форма тразодону Contramid®, яка забезпечує контрольоване вивільнення активної речовини протягом 24 год. Площа під кривою після прийому тразодону контрольованого вивільнення еквівалентна відповідному показнику за прийому тразодону негайного вивільнення 100 мг 3 р/день. Контрольоване вивільнення скорочує ризик системних побічних ефектів завдяки зменшенню пікової концентрації та варіабельності рівня препарату в крові. Крім того, таблетки Contramid® покращують шлунково-кишкову переносимість. Таблетки

тразодону Contramid® зберігають свої властивості при розділенні, що дає змогу титрувати дозу (за необхідності розпочинати із 75 мг із подальшим збільшенням за потреби). Препарат бажано приймати перед сном.

Тразодон метаболізується в печінці системою цитохрому P450, тому варто зважати на можливість лікарської взаємодії. Приблизно 60-70% препарату виводиться із сечею протягом 2 днів і 9-29% – із калом протягом 60-100 год.

### Роль тразодону в лікуванні депресії з безсонням

У дослідженні Park і співавт. (2013) серед 944 пацієнтів із депресивними розладами 93% мали щонайменше 1 симптом безсоння, а 64,1% – усі ознаки (труднощі із засинанням, поганий сон, раннє пробудження). Водночас у пацієнтів із безсонням вираженішими були симптоми депресії та тривоги, соматичні симптоми й суїцидальні думки. Інші дослідження підтверджують високу поширеність безсоння серед пацієнтів із депресією (приблизно 65% серед амбулаторних пацієнтів і 90% серед госпіталізованих щодо ВДР). Ефективність тразодону в пацієнтів із ВДР і безсонням була доведена за допомогою багатьох досліджень. Наприклад, у відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні Mashiko та співавт. (1999) 75 пацієнтів отримували тразодон 50 мг/добу протягом 2 тиж, після чого їх рандомізували для отримання 50, 75 або 100 мг/добу протягом іще 4 тиж. У цьому випробуванні всі дози препарату зменшували ступінь порушень сну згідно зі шкалою оцінки депресії Гамільтона (HDRS), але оптимальний результат був досягнутий за дози тразодону 100 мг/добу.

У 2003 році Saletu-Zyhlarz і співавт. провели дослідження за участю 549 пацієнтів, які отримували тразодон із пролонгованим вивільненням добовою дозою 50-300 мг. Автори повідомили про значне покращення показників тривожності та безсоння за шкалою HDRS через 6 тиж лікування.

У плацебо-контрольованому дослідженні Sheehan і співавт. (2009) 206 пацієнтів із ВДР було рандомізовано для прийому тразодону від 150 до 375 мг/добу; продемонстровано значне поліпшення якості сну та зменшення раннього пробудження при лікуванні цим препаратом.

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні Beasley та співавт. (1991) порівнювали тразодон із негайним вивільненням дозою 50-400 мг/добу та флуоксетин 20-40 мг/добу в пацієнтів із ВДР. Автори доповіли про загалом зрівняне поліпшення для обох препаратів, але показник порушень сну за шкалою HDRS покращився значно більше в пацієнтів, які отримували тразодон (порівняно з групою флуоксетину).

Два інші рандомізовані подвійні сліпі дослідження в пацієнтів із ВДР порівнювали тразодон пролонгованого вивільнення з пароксетином (Kasper et al., 2005) і сертраліном (Munizza et al., 2006). Тразодон довів таку саму ефективність, як пароксетин і сертралін у зменшенні симптомів депресії, вимірюваних за шкалами HDRS і Монтгомері-Асберг (MADRS), але мав конкретні переваги в пацієнтів із супутніми порушеннями сну.

Під час іще одного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження оцінювали ефективність тразодону негайного вивільнення (діапазон доз 150-400 мг/добу після титрування) та венлафаксину у вибірці з 225 пацієнтів із ВДР (Cunningham et al., 1994). Обидва препарати перевершували плацебо в зменшенні симптомів депресії, але за порівняння між собою тразодон демонстрував більший вплив на порушення сну, а венлафаксин – на когнітивні функції та психомоторну загальмованість.

Під час проведення подвійного сліпого рандомізованого 6-тижневого дослідження за участю пацієнтів із помірним або тяжким ВДР не було виявлено різниці в показниках шкали HDRS і шкали загального клінічного враження (CGI-S) між тразодоном і бупропіоном наприкінці випробування, але дослідники зауважили, що пацієнти групи тразодону продемонстрували значно більше покращення за показниками HDRS і CGI-S на 7-й день порівняно з пацієнтами в групі бупропіону через сприятливий вплив тразодону на сон (Weisler et al., 1994).

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали ефективність і безпеку тразодону контрольованого вивільнення 1 р/день (Sheehan et al., 2009). До випробування було залучено 412 пацієнтів із ВДР, які протягом 6 тиж отримували тразодон контрольованого вивільнення дозою 150-375 мг/добу чи плацебо (середня максимальна добова доза становила 310 мг). Поліпшення показників HDRS було значно більшим у групі тразодону контрольованого вивільнення порівняно з плацебо, при цьому статистично значуща різниця спостерігалася вже після 1-го тижня лікування й потім зберігалася протягом усього випробування. Крім того, досліджуваний препарат продемонстрував більшу частку респондентів відповідно до критеріїв HDRS і суттєвіше зменшення від вихідного рівня показника депресивного настрою за шкалою HDRS, загальних показників CGI-S і MADRS. Найбільше покращення за шкалою HDRS спостерігалася за такими симптомами, як безсоння, почуття провини та пригнічений настрій. За шкалою MADRS найбільше покращувалися показники порушень сну, внутрішнього напруження, пригніченого настрою та суїцидальних думок. Антидепресивна ефективність тразодону не залежала від вихідної тяжкості безсоння та його подальшого поліпшення, а отже, препарат добре працює як у лікуванні безсоння, пов'язаного з депресією, так і безпосередньо в лікуванні депресії. Переносимість тразодону контрольованого вивільнення була оцінена як хороша. Найчастішими побічними ефектами були головний біль і сонливість, які з часом зазвичай зменшувалися. Під час дослідження не спостерігалася жодних серйозних побічних явищ, пов'язаних із лікуванням, клінічно значущих відхилень на ЕКГ або в лабораторних аналізах.

У нещодавньому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні Fagiolini та співавт. (2020) порівнювали ефективність і безпеку тразодону контрольованого вивільнення 300 мг/добу (n=166) та венлафаксину XR 75-225 мг/добу (n=158) при лікуванні пацієнтів із ВДР. Обидва препарати продемонстрували високу ефективність щодо зменшення загального показника за шкалою HAMD-17 на 56-й день лікування; водночас істотніше покращення сну спостерігалася в групі тразодону починаючи із 7-го дня лікування.

Три дослідження довели ефективність тразодону при безсонні, індукованому іншими препаратами, зокрема інгібіторами моноамінооксидази чи СИЗС, у пацієнтів із ВДР (Haffmans et al., 1999; Nierenberg et al., 1994; Jacobsen et al., 1990). Однак необхідна максимальна обережність при поєднанні тразодону з інгібіторами моноамінооксидази.

Giannaccini та співавт. (2016) довели ефективність тразодону в нормалізації рівня мелатоніну в 17 пацієнтів із безсонням і розладами настрою.

У деяких дослідженнях використовувалася об'єктивна оцінка за допомогою полісомнографії, що підтвердила здатність тразодону покращувати глибокий сон, не впливаючи на нормальну архітектуру сну (Blacker et al., 1988; Yamadera et al., 1999; Ware et al., 1990).

### ДОВІДКА «ЗУ»

#### Діагностичні критерії ВДР згідно з DSM-5

Діагноз установлюється за наявності щонайменше 5 таких симптомів (зокрема,  $\geq 1$  із 2 перших), які спостерігаються майже щодня та більшу частину доби протягом як мінімум 2 тиж:

- 1) пригнічений настрій;
- 2) зниження зацікавленості щодо майже всіх видів діяльності та/або зменшення чи втрата відчуття задоволення від них (ангедонія);
- 3) посилення/ослаблення апетиту чи значне зменшення (не пов'язане з дієтою) чи збільшення маси тіла ( $\geq 5\%$  упродовж 1 міс);
- 4) безсоння / надмірна сонливість;
- 5) психомоторне збудження / загальмованість;
- 6) відчуття втоми чи втрати енергії;
- 7) почуття власної нікчемності чи безпідставне відчуття провини;
- 8) зниження гостроти мислення, труднощі з концентрацією уваги чи прийняттям рішення;
- 9) повторювані думки про смерть, повторювані суїцидальні думки без окресленого плану та спроби самогубства чи наявність плану його вчинення.

### Фармакологічні властивості тразодону

Тразодон – це антагоніст 5-HT<sub>2A</sub>-серотонінових та  $\alpha_1$ -адренергічних рецепторів, а також інгібітор зворотного захоплення серотоніну. Крім того, препарат діє як антагоніст 5-HT<sub>2B</sub>-серотонінових рецепторів, які віднедавна розглядають як нову мішень для лікування депресії, а також як антагоніст / зворотний агоніст гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів. Тразодон є антагоністом більшості рецепторів, з якими він зв'язується,



## Клінічні випадки

## Випадок 1

Пацієнтка, 41 рік, із раніше діагностованим ВДР і безсонням так описує свій стан: «Лікарю, я більше не можу цього терпіти. Увечері я засинаю, але прокидаюся через 2 або 3 год, а потім – рано-вранці (о 03:00-04:00 год) і більше вже не можу заснути. Я спробувала приймати мелатонін, але він не працює. Вранці відчуваю страшенне пригнічення, а коли спрацьовує будильник, для мене це справжня трагедія. Я просто не можу пережити день і постійно плачу. Я неспокійна, весь час їм, не можу зосередитися та ясно мислити. Мені нічого не подобається, навіть те, що раніше приносило радість. Я завжди втомлена та почувуюся нікчемною. Лікар загальної практики призначив мені антидепресант, але сон не покращився. Він дав мені ще одні ліки, але вони змусили мене почуватися ще менш зосередженою. Потім він призначив інший препарат, але за 3 тиж я набрала 5 кг».

Спочатку пацієнтку лікували СИЗЗС, згодом – комбінацією СИЗЗС і бензодіазепіну, далі – міртазапіном. За допомогою СИЗЗС депресію було покращено, але поліпшення сну не відповідало потребам хворої. Бензодіазепін зміг покращити сон, але спричинив загальмованість і труднощі з концентрацією уваги. Міртазапін зменшував депресію та порушення сну, але зумовлював швидке збільшення маси тіла.

Було вирішено призначити пацієнтці тразодон контрольованого вивільнення 1 р/добу починаючи зі 150 мг увечері з подальшим підвищенням дози до 225 мг і згодом – до 300 мг. Препарат покращив сон, зменшив неспокій протягом дня й поступово повністю усунув симптоми депресії.

## Випадок 2

Пацієнт, 32 роки, вперше звертається до лікаря й має такі скарги: «Докторе, я знесилений, уже 2 міс погано сплю. Я лягаю спати та сподіваюся заснути, але не виходить. Для засинання мені потрібно щонайменше 2 год, але через 1-2 год я знову прокидаюся. Зрештою засинаю о 03:00 год і не хочу прокидатися вранці. Я завжди приїжджаю на роботу із запізненням і не маю сил ефективно працювати. Я втомлений, хочу спати весь день. Мені сумно, немає ніякого інтересу. Всі запитують мене, що сталося. Кажуть, що я маю сумне та втомлене обличчя. Моє життя змінилося...».

Під час збирання анамнезу контрполярних епізодів виявлено не було. У пацієнта діагностовано ВДР із супутнім безсонням; йому призначено тразодон із пролонгованим вивільненням починаючи із 75 мг увечері (перед сном). Сон покращився з першого дня лікування. Через 1 тиж було вирішено збільшити дозу до 150 мг (також увечері перед сном), щоби краще контролювати інші депресивні симптоми. Симптоми депресії повністю зникли протягом місяця.

## Випадок 3

Госпіталізована пацієнтка, 72 роки, котра нещодавно перенесла операцію щодо перелому стегнової кістки та пневмонію, має такі скарги: «Я нормально не спала вже 10 днів, почала прокидатися о 03:00 год, після чого вже не могла заснути. Я навіть спокійно розповісти про це не можу, мені хочеться плакати. Після виписки з лікарні я стану для свого чоловіка та дітей тягарем. І це повністю моя провина, я мала бути обережною, щоб не спіткнулася. Лікарі кажуть, що я одужую, але я перебуваю в лікарні понад 1 міс і більше не можу цього терпіти. Я вже не знаю, як витратити час. Я більше не дивлюся телевизор, не хочу читати книги, весь день неспокійна та засмучена, а потім не сплю вночі».

Ретельний збір анамнезу виявив ще один великий депресивний епізод 15 років тому після виявлення онкологічного захворювання, що на сьогодні перебуває в стані ремісії. Контрполярних епізодів не було. У пацієнтки діагностовано ВДР із безсонням; їй призначено тразодон контрольованого вивільнення починаючи із 75 мг увечері. Безсоння швидко зменшилося. Через 1 тиж з'явилася потреба в підвищенні дози до 150 мг, але з огляду на вік пацієнтки та той факт, що за 1 тиж вона продемонструвала чітке поліпшення інших симптомів депресії, було вирішено відтермінувати збільшення дози. Уже через 5 тиж симптоми депресії повністю зникли. В інших випадках (з урахуванням переносимості й ефективності) доцільно поступово збільшувати дозу навіть у пацієнтів літнього віку.

## ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг

Мультиמודальний модулятор серотонінової системи<sup>1</sup>РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРОФЕСІЙНОГО ТА ОСОБИСТОГО ЖИТТЯ  
У ПАЦІЄНТІВ З ДЕПРЕСІЄЮ, ТРИВОГОЮ ТА БЕЗСОННЯМ<sup>2</sup>

- Швидке усунення ключових симптомів депресії<sup>3,4,9</sup>
- Відновить денну активність, збереже когнітивну функцію<sup>2</sup>
- Додасть ефективності в роботі й яскравих барв в особистому житті<sup>2,8</sup>
- Відновить фізіологічний сон та усуне тривогу й ажитацію<sup>5,6</sup>
- Поліпшить потенцію і лібідо як у чоловіків, так і в жінок<sup>2,7</sup>

## Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.

Триттіко є похідним тразолопірдину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресій, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Ріуніте Анжеліні Франческо — А.К.Р.А.Ф. — С.п.А., Віа Веккіо Дел Пінокіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія. Р/п МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019 №1194.

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

1. Stahl University of California, San Diego, Debbi Ann Morrisette Neuroscience Education Institute. «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-FRRATUM». Article in CNS spectrums • December 2014.  
2. A. Fajolini et al. «Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice» Riv Psichiatr 2019; 54(4): 137-149.  
3. Sheehan D.V., Croft H.A., Gossen E.B. et al. Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // Psychiatry (Edgmont). — 2009. — 6. — 20-33.  
4. Depression Management Guidelines. NHS. Version 6. August 2017.  
5. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman 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.  
6. Salek D., Zylberz G.M., Abu-Bakr M.H., Anderer P. et al. Neuropharmacology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149.  
7. Galecki P., Florkowski A. Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunctions // Pol. Merk. Lekarski. 2010; 29(169): 66-9.  
8. Ede-Freckska. Trazodone—its multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropsychopharmacol Hung. 2010 Dec; 12(4):477-82.  
9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триттіко.

**Dileo**  
F A R M A

04119, м. Київ, вул. Ю. Іллєнка, 83-Д, оф. 404  
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

dileo-farma.com.ua

**ANGELINI**

Тразодон (Триттіко/Триттіко XR) має мультиמודальну дію; є ефективним не лише при депресії, а й за розладів сну. У низьких дозах діє переважно як заспокійливий і снодійний засіб, а після збільшення дози проявляє антидепресивний ефект. У деяких випадках тразодон також можна застосовувати в поєднанні з іншими антидепресантами, наприклад, у разі ВДР із частковою відповіддю на антидепресант, який не може виправити безсоння.

На відміну від СИЗЗС тразодон характеризується значно меншим ризиком безсоння, сексуальної дисфункції та тривоги. Низький ризик антихолінергічних ефектів (наприклад, закрепи, затримки сечі, сухості в роті) в поєднанні з хорошою шлунково-кишковою переносимістю робить тразодон особливо корисним для людей похилого віку.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд статті: Incalzi R.A. et al. Personalized treatment of depression phenotypes: role of trazodone in depression with insomnia.

Підготувала **Наталія Александрук**