

ПРЕОТКРИВАНЕ НА ТРАЗОДОН ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕПРЕСИВНИ РАЗСТРОЙСТВА

КЪМ НАСТОЯЩИЯ МОМЕНТ СА РАЗРАБОТЕНИ РАЗЛИЧНИ ГРУПИ АНТИДЕПРЕСАНТИ, използвани в лечението на разнородните проявления на депресивното разстройство, както и при състояния като инсомния и различните форми на тревожно разстройство. Представителите на отделните групи антидепресивни средства се отличават със специфичен механизъм на действие и относимите към него ефективност и поносимост. Особен интерес предизвиква Тразодон – медикамент с дълга история, който в резултат на научно-изследователска дейност през последните десетилетия бива преоткрит като средство с широко приложение в резултат от уникалните си фармакодинамични характеристики.

действие и подчертано благоприятен профил на странични ефекти – мултифункционалният антидепресант Тразодон.

Тразодон е триазолопиридинов дериват, принадлежащ към групата на серотониновите рецепторни антагонисти и инхибитори на обратното захващане на серотонин. Синтезиран е от *Silvestrini* и сътрудници през 1968 г. в лабораториите на Angelini в Италия. В основата на разработването на медикамента стои концепцията на *Silvestrini* за “психичната болка”. Постулираната от него теория би могла да бъде обобщена по следния начин: разграничават се два вида болка, психична и соматична, като депресията се дължи на снижен праг на възприятие на страдание. Според тази теория, медикаменти, които повишават прага на соматична болка, би следвало да проявяват и антидепресивен ефект^[5].

Тразодон намира място в съвременната практика като водещо средство за лечение на голямо депресивно разстройство, което се явява и основната индикация по Кратката характеристика на продукта (КХП). Медикаментът повлиява широк спектър от депресивни симптоми без да предизвиква неблагоприятни ефекти върху съня, което е в контраст с антидепресантите от



Въведение

Депресивното разстройство засяга приблизително 280 млн. души в световен мащаб или 3.8% от общото население на Земята^[1]. Заболяването е водеща причина за нетрудоспособност и смъртност, като всяка година около 700 000 души завършват живота си със самоубийство. Въпреки това е установено, че близо 75% от страдащите нямат достъп до ефективно лечение^[2]. Според повечето съвременни препоръки, антидепресивното лечение започва с някои от антидепресантите на “първи избор” – най-често от групата на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонин (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors или SSRI). Употребата им обикновено е свързана с известни терапевтични ограничения,

сред които забавено във времето начало на действие, нееднаква ефективност по отношение на различни депресивни симптоми, както и риска от появата на нежелани лекарствени реакции (сегация, нагряване на тяло, нарушения на сексуалната функция). Допълнително съображение при лечението на депресията с антидепресанти от групата на SSRI и техни производни е честата коморбидност на заболяването с тревожно разстройство – в над 60% от случаите^[3]. Нерядко при употреба на медикаментите от тези класове се наблюдават прояви на повишена тревожност^[4]. Въпреки широко застъпеното приложение на новите поколения антидепресивни средства през последните 20 години, съществува медикамент с повече от 60 години история, който се отличава с нетипичен механизъм на

д-р Симона Стойнева¹,
д-р Вася Вутова¹,
д-р Калоян Младенов¹,
д-р Иван Греченлиев²

¹Клиника по психиатрия, УМБАЛ “Александровска”

²Клиника по детска психиатрия “Св. Никола”, УМБАЛ “Александровска”, гр. София

Ключови думи:

депресия,
инсомния,
тревожност,
Тразодон

групата на SSRI. Най-общо, терапевтичната ефективност на Тразодон е сравнима с тази на Имипрамин и Амитриптилин. Същевременно, медикаментът се отличава със значително по-слабо застъпени антихолинергични странични ефекти в сравнение с други антидепресанти^[6]. През последните десетилетия вниманието се насочва към анксиолитичните и хипнотичните свойства на Тразодон в допълнение към антидепресивните му ефекти.

Тразодон

Тразодон представлява първият антидепресант с двоен механизъм на действие, поради което представлява прототип на групата антидепресанти, известни като серотонинов антагонист-реуптейк инхибитор (Serotonin Antagonist-Reuptake Inhibitor или SARI). Счита се, че блокирането на транспортера за обратно захващане на серотонин (SERT) с последващото агонистично действие на серотонина върху 5-HT_{1A} рецепторите е основата на антидепресивния ефект. За разлика от останалите медикаменти с подобни свойства Тразодон проявява и антагонистичен ефект върху 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецепторите, с които са свързани нежелани реакции като безсъние, сексуална дисфункция и повишена тревожност^[7]. Отделно съществуват данни, подкрепящи идеята, че едновременната инхибиция на SERT и 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} рецепторите се отличава със синергично действие, което служи като обяснение за потенциращата способност на Тразодон при комбинираната му употреба с други антидепресанти^[8,9].

Интерес представляват още ал-

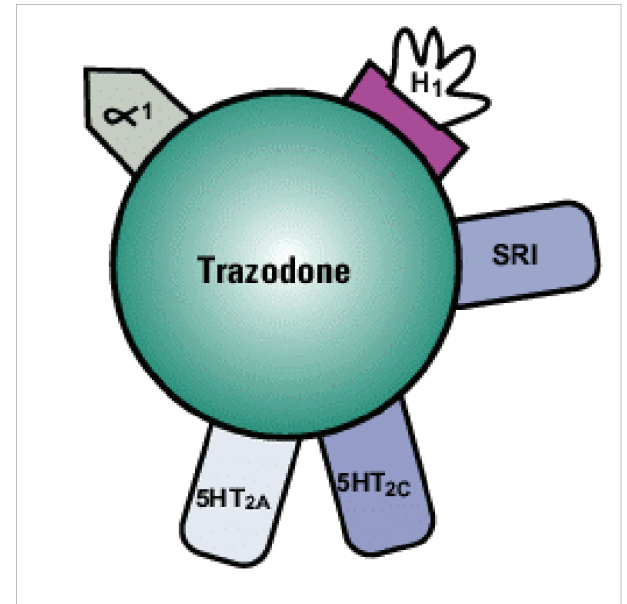
фа1-адренолитичните и H₁-хистаминолитичните му свойства, които се смята, че опосредстват хипнотичния ефект на медикамента. Същевременно слабата антихолинергична активност на Тразодон го отличава с по-добра поносимост в сравнение с други класове антидепресанти^[10].

Тразодон се отличава с добра резорбция след перорално приложение, като бионаличността му е в диапазона 65-80%. След метаболизиране от цитохром P450 в ензимната система се получават няколко активни метаболита, сред които мета-хлорофенилпиперазин има основна роля за фармакологичните ефекти на медикамента. Плазменият полуживот на формите с моментно освобождаване е 4-6 часа, докато този на формите с удължено освобождаване е 9-13 часа^[11].

Тразодон при лечение на депресия

Основното показание на Тразодон е лечение на депресивно разстройство. Наблюдаваният антидепресивен ефект на медикамента се характеризира с дозозависимост (в диапазона 150-600 mg), като в основата му сега едновременното блокиране на 5-HT_{2A} серотониновите рецептори и серотониновия транспортер за обратно захващане (SERT)^[7].

Съществуват мета-аналитични данни, демонстриращи еднаква терапевтична ефективност между Тразодон и антидепресантите от групата на SSRI^[12]. Счита се, че клиничното повлияване на депресивните симптоми се основава на бла-



Фигура 1:
Механизъм на действие на Тразодон

гоприятния ефект на медикамента върху виновностите преживявания и суицидната идеация, както и подчертаните му анксиолитични и хипнотични ефекти^[13]. Данните от проучванията предполагат употребата на таблетките с удължено освобождаване пред тези с моментно такова при употребата на антидепресанта за лечение на депресивно разстройство^[14].

По отношение на дозирането според КХП, терапията с формите на Тразодон с удължено освобождаване започва с еднократен през деня прием на доза от 150 mg. Дозировката може да бъде увеличена до 300 mg/дневно като тя бива постепенно повишавана със 75 mg/дневно на всеки три дни. В контраст с това, според КХП лечението при формите с моментно освобождаване започва със 75-150 mg/дневно, приемани като еднократна доза вечер. Впоследствие е възможно увеличение на дозата до 300 mg/дневно, разделена на два приема, а в рамките на болнично лечение – до 600 mg/дневно, разделена на няколко приема.

Тразодон като хипнотик

Инсомнията представлява медицинско състояние с особена значимост поради връзката му с множество други психични и соматични заболявания. В сравнение с останалите хора, страдащите от инсомния са по-склонни към развиване на депресия, тревожно разстройство, както и сърдечно-съдови, онкологични, неврологични, урологични и гастроинтестинални заболявания^[15]. Уместно е да се отбележи тясната връзка между инсомнията и депресията, тъй като безсънието често пъти се явява не просто коморбидно състояние на депресивно разстройство, а продромален симптом в хода на развитието на депресивен синдром^[16].

Към настоящия момент, най-честата причина за предписване на Тразодон остава off-label употребата му при лечение на инсомния. В допълнение към това медикаментът се явява второто най-често предписвано хипнотично средство^[17]. Ефективността на антидепресанта е добре установена както при лечение на първична инсомния^[18], така и при инсомния, свързана с депресивно разстройство^[19]. Като предполагаем механизъм на хипнотичния ефект се смята, че се явява антагонистичното действие върху 5-HT_{2A} серотониновите, алфа-1 адренергичните и H₁-хистаминовите рецептори при приложение в по-ниски дози (25-100 mg)^[7]. Отделно е установено влияние на Тразодон върху действието на мелатонина, като по този начин се предполага, че медикаментът опосредства нормализацията на съня^[20]. С помощта на полисомнографски изследвания се разкрива подобрение в продължителността на

дълбокия сън, на фона на съхранена архитектура на съня в резултат от прием на Тразодон^[21].

Тразодон като анксиолитик

Двата водещи фармакологични класа, използвани в терапията на тревожните разстройства, са бензодиазепините и антидепресантите. От особено значение е употребата на антидепресанти, които се използват за дългосрочното овладяване на симптомите на тревожност, докато бензодиазепините намират приложение като средство с почти незабавен анксиолитичен ефект.

В лечението на генерализирано тревожно разстройство Тразодон показва значителен благоприятен ефект, като ефективността му е сравнима с тази на Имипрамин и Диазепам^[22].

От друга страна, данните относно ефекта на Тразодон в терапията на паническо разстройство са разнопосочни, като някои проучвания показват антипанически и антифобийни свойства на медикамента^[23], докато други не съобщават за значимо въздействие върху симптомите на заболяването^[24]. При лечението на посттравматичното стресово разстройство Тразодон намира място като средство на втори избор в случаите, когато антидепресантите от групата на SSRI не се понасят добре от пациента^[25]. По отношение на обсесивно-компулсивното разстройство проучванията цялостно разкриват положително повлияване на симптоматиката при лечение с Тразодон^[26].

Тразодон при други състояния

Отвъд употребата му като седативно и анксиолитично средство, Тразодон допълнително намира приложение в лечението на състояния като: булимия нервоза, злоупотреба и зависимост с бензодиазепини и алкохол, фибромиалгия, поведенчески проблеми при психоорганични синдроми, шизофрения, хронични болкови синдроми, диабетна невропатия и сексуална дисфункция^[27-32].

Заклучение

Въпреки факта, че единственото официално показание за употребата на Тразодон е депресивното разстройство, антидепресантът е доказал ролята си като мултифункционално средство. Като прототипен представител на SARI групата антидепресанти, Тразодон демонстрира седативни и анксиолитични свойства, в допълнение към антидепресивното си действие, относими към уникалния си рецепторен профил. При сравнението му с други антидепресанти се отбелязва сходна ефективност на фона на значително по-висока поносимост – липса на метаболитни и сексуални странични явления.

За отбелязване са подчертано ниската честота на нежелани лекарствени реакции, в това число ниският риск от развиване на толеранс с последваща злоупотреба и зависимост. От особено важно значение е поносимостта му сред гериатричната популация, където това често е водещото съображение при избор на терапевтичен агент поради наличието на придружаващи телесни

заболявания. Нерядко Тразодон се предписва заедно с антидепресант от друг клас с цел комбиниране на действието му, както и редуциране на страничните им ефекти.

Тразодон представлява медикамент с интересна траектория – от синтезирането му през 60^{те} години на ХХ^{ви} век, одобрението за употреба през 1981 г., засилените научни проучвания относно терапевтичните му ефекти през 90^{те} години, както и популярността на медикамента през последните 20 години, с достигане на нивото на най-предписвания антидепресант в световен мащаб. В бъдеще се очаква, в резултат от допълнителни обширни проучвания, да се разширят индикациите за приложение и утвърждаването му като ефективен медикамент в лечението на различни психиатрични състояния. ■

Книгопис:

- Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (Последно гостънна: 11 май 2023).
- Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol Med*. 2018; 48(9):1560-1571.
- Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, et al. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996; (30):17-30.
- Fava M, Hoog SL, Judge RA, et al. Acute efficacy of fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder including effects of baseline insomnia. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22(2):137-47.
- Silvestrini B. Trazodone and the mental pain hypothesis of depression. *Neuropsychobiology* 1986; 15(Suppl 1):2-9.
- Brogden RN, Heel RC, Speight TM, et al. Trazodone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety. *Drugs*. 1981; 21(6):401-29.
- Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14(10):536-46.
- Marek GJ, Carpenter LL, McDougle CJ, et al. Synergistic action of 5-HT_{2A} antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors in neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28(2):402-12.
- Nierenberg AA, Cole JO, Glass L. Possible trazodone potentiation of fluoxetine: a case series. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53(3):83-5.
- Mittur A. Trazodone: properties and utility in multiple disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011; 4(2):181-96.
- Rotzinger S, Bourin M, Akimoto Y, et al. Metabolism of some "second"- and "fourth"-generation antidepressants: iprindole, viloxazine, bupropion, mianserin, maprotiline, trazodone, nefazodone, and venlafaxine. *Cell Mol Neurobiol*. 1999; 19(4):427-42.
- Sheehan DV, Rozova A, Gossen ER, et al. The efficacy and tolerability of once-daily controlled-release trazodone for depressed mood, anxiety, insomnia and suicidality in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 2009; 42(4):5-22.
- Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT) -2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry* 2007; 22:444-7.
- Extended-release trazodone (Olepro) for depression. *Med Lett Drugs Ther* 2010; 52(1351):91-2.
- Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, et al. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*. 2005; 28(11):1457-64.
- Saletu-Zylharz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, et al. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26(2):249-60.
- Rosenberg RP. Sleep maintenance insomnia: strengths and weaknesses of current pharmacologic therapies. *Ann Clin Psychiatry*. 2006; 18(1):49-56.
- Walsh JK, Erman M, Erwin CW, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia. *Human Psychopharmacology*. 1998; 13(3):191-198.
- Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(Suppl 17):28-31.
- Giannaccini G, Masala I, Palego L, et al. Melatonin and pro-hypnotic effectiveness of the antidepressant trazodone: a preliminary evaluation in insomniac mood-disorder patients. *Clin Biochem*. 2016; 49(15):1152-1158.
- Yamadera H, Suzuki H, Nakamura S, Endo S. Effects of trazodone on polysomnography, blood concentration and core body temperature in healthy volunteers. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 53(2):189-191.
- Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50(11):884-95.
- Mavissakalian M, Perel J, Bowler K, et al. Trazodone in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *Am J Psychiatry*. 1987; 144(6):785-7.
- Charney DS, Woods SW, Goodman WK, et al. Drug treatment of panic disorder: the comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone. *J Clin Psychiatry*. 1986; 47(12):580-6.
- Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, et al. Trial of trazodone for posttraumatic stress disorder using a multiple baseline group design. *J Clin Psychopharmacol*. 1996; 16(4):294-8.
- Prasad A. Efficacy of trazodone as an anti-obsessional agent. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985; 22(2):347-8.
- Stryjer R, Spivak B, Strous RD, et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32(2):82-4.
- Frecska E. A trazodone multifunkcionális hatásmechanizmusára és klinikai alkalmazására [Trazodone--its multifunctional mechanism of action and clinical use]. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2010; 12(4):477-82.
- Pope HG Jr, Keck PE Jr, McElroy SL, et al. A placebo-controlled study of trazodone in bulimia nervosa. *J Clin Psychopharmacol*. 1989; 9(4):254-9.
- Morillas-Arques P, Rodríguez-Lopez CM, Molina-Barea R, et al. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010; 11:204.
- López-Pousa S, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, et al. Trazodone for Alzheimer's disease: a naturalistic follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008; 47(2):207-15.
- Wilson RC. The use of low-dose trazodone in the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1999; 89(9):468-71.