

Тразодон: грани клинической эффективности

Н.Н. Петрова¹, Ф.Ш. Шагиахметов², Р.Р. Борукаев²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Анджелини Фарма Рус», Москва, Россия

Резюме

Тразодон был впервые одобрен для лечения депрессии у взрослых около 40 лет назад. В клинических исследованиях тразодон продемонстрировал эффективность сравнимую с другими классами антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС(Н) и др.). Тразодон позволяет избежать наблюдаемого при приеме СИОЗС(Н) негативного воздействия на сексуальные функции и сон, что особенно важно для поддержания длительной приверженности лечению и высокого качества жизни пациентов. В этом обзоре описывается механизм действия тразодона и резюмируются его положительные эффекты при лечении различных психических и медицинских состояний, таких как депрессия, бессонница, обструктивное апноэ сна, тревожные расстройства, бензодиазепиновая зависимость, сексуальная дисфункция, когнитивное снижение у пожилых и акатизия. Несмотря на эффективность тразодона при лечении множества состояний, для которых он часто используется в клинической практике, многие из таких показаний не являются официально одобренными, поскольку необходимо проведение дорогостоящих полномасштабных регистрационных клинических исследований, что для препаратов с истекшей патентной защитой является крайне маловероятным.

Ключевые слова: тразодон, депрессия, механизм действия, off-label.

Для цитирования: Н.Н. Петрова, Ф.Ш. Шагиахметов, Р.Р. Борукаев. Тразодон: грани клинической эффективности. 2021; 3: 40–46.

Trazodone – a multi-faceted antidepressant drug

N.N. Petrova¹, F.S. Shagiakhmetov², R.R. Borukaev²

¹ Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

² Angelini Pharma Rus LLC

Abstract

40 years ago, trazodone was first approved for the treatment of depression in adults. In clinical trials, trazodone has been shown to possess efficacy comparable to other classes of antidepressants (TCAs, SSRIs, SNRIs, etc.). Trazodone avoids the negative effects on sexual function and sleep observed with SSRIs, which is crucial for maintaining long-term treatment adherence and high quality of life. This review describes the mechanism of action of trazodone and summarizes its beneficial effects in the treatment of various psychiatric and medical conditions such as depression, insomnia, obstructive sleep apnea, anxiety disorders, benzodiazepine dependence, sexual dysfunction, cognitive decline in the elderly, and akathisia. Despite the effectiveness of trazodone in the treatment of many conditions for which it is often used in clinical practice, most of these indications are not officially approved, because large expensive registrational clinical trials are required. Such huge financial investments are unlikely for drugs with expired patent protection.

Key words: trazodone; major depressive disorder; pharmacology; psychiatric disorders, off-label.

For citation: N.N. Petrova, F.S. Shagiakhmetov, R.R. Borukaev. Trazodone – a multi-faceted antidepressant drug. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2021; 3: 40–46.

По данным ВОЗ в настоящее время в мире от депрессивных расстройств страдает более 300 миллионов человек. ВОЗ оценивает депрессию как третью ведущую причину глобального бремени болезней во всем мире и прогнозирует, что к 2030 году она выйдет на первое место по этому показателю. Использование антидепрессантов растет в Великобритании и в других западных странах, таких как Канада и США. Количество рецептов на антидепрессанты, выданных в Англии, увеличилось на 3,9 миллиона (6,8%) в период с 2014 по 2015 гг. – больше, чем на любое другое терапевтическое средство. В Германии применение антидепрессантов за последние годы увеличилось на 46%, в Испании более чем на 20%. В Южной Корее, где люди принимают меньше всего антидепрессантов, наблюдается самый высокий уровень самоубийств среди развитых стран. В США более чем 60% больных депрессией получают антидепрессанты на протяжении более 2 лет (Gould et Friedman, 2019). Одним из предполагаемых факторов, лежащих в основе возрастающего использования антидепрессантов, также является расширяющийся набор показаний к их применению, многие из которых не являются официально зарегистрированными (Devularalli et Nasrallah, 2009). Главной причиной отсутствия официальной регистрации таких показаний является истекшая или истекающая патентная защита оригинального препарата и, как следствие, утрата интереса со стороны фармацевти-

ческой индустрии к инвестициям в полномасштабные регистрационные клинические исследования 2 и 3 фазы. Таким образом, после даты возможного выхода в оборот воспроизведенных аналогов лекарственных препаратов (дженериков), основным источником информации о ранее неизвестных аспектах их эффективности становятся, как правило, небольшие клинические исследования, проводимые инициативными группами исследователей.

Почти треть антидепрессантов назначается по официально не зарегистрированным показаниям для симптоматического купирования различных болевых синдромов, бессонницы, мигрени и тревожных состояний (O'Brien et al., 2005; Wong et al., 2017). Из 107,000 назначений антидепрессантов для 21,000 взрослых пациентов 29% составляют назначения по незарегистрированным показаниям. При этом трициклические антидепрессанты (ТЦА) назначаются не по официальным показаниям в 81% случаев. Далее по частоте назначения по иным, нежели депрессия, показаниям идут тразодон, бупропион и мirtазапин - 42% назначений. Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) применяются по незарегистрированным показаниям в 22% случаев.

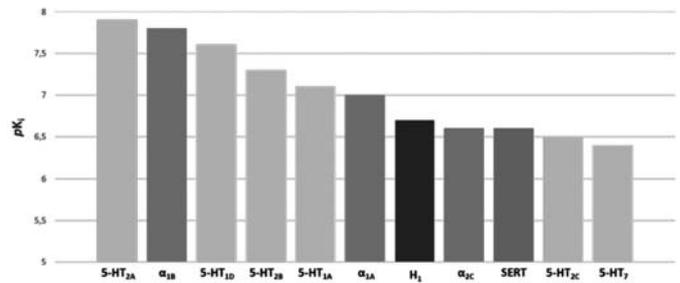
Многообразие клинических эффектов тразодона определяется его плейотропным (множественным) механизмом действия. Тразодон был разработан итальянской фармацевтической компанией Анджелини [Angelini Rese-

arch Laboratories] и впервые одобрен для клинического применения в качестве антидепрессанта в США в 1981 году. Тразодон можно считать исторически первым полимодальным (мультимодальным) антидепрессантом. В последующем были разработаны и другие мультимодальные антидепрессанты – нефазодон (2003), вилазодон (2011) и вортиоксетин (2013). Общим свойством, объединяющим эти антидепрессанты, является способность одновременно выступать в роли прямого агониста 5-HT_{1A} рецепторов и ингибитора обратного захвата серотонина.

Доказательные исследования предполагают, что дополнительная прямая стимуляция 5-HT_{1A} рецепторов молекулой мультимодального антидепрессанта приводит к гораздо более быстрой и полной десенситизации пресинаптических 5-HT_{1A} рецепторов, определяя более раннее, по сравнению с СИОЗС(Н), начало действия (Albert et al., 2021). Так, тразодон показал более раннее начало действия по сравнению с венлафаксином – статистически значимо большее снижение среднего балла по шкале HAM-D-17 наблюдалось в группе тразодона уже после 7 дней лечения, в то время как в группе венлафаксина – только через 2 недели (Fagiolini et al., 2020; Albert et al., 2021). В целом процентное снижение показателя HAM-D после 7 дней лечения тразодоном варьирует от 18% до 33% и не зависит от лекарственной формы препарата (Albert et al., 2021; Fagiolini et al., 2020; Beasley et al., 1991; Weisler et al., 1994; Zhang et al., 2014). Раннее начало действия тразодона вероятно связано с блокадой и других фармакологических мишеней, таких как 5-HT₂ и 5-HT₇ рецепторы серотонина. Стимуляция этих рецепторов приводит к возбуждению тормозных ГАМКергических нейронов, подавляющих активность моноаминергических ядер ствола мозга (Drempcov et al. 2009). Предполагается, что с этим связаны такие дозозависимые дофамин-дефицитные нежелательные психотропные эффекты СИОЗС, возникающие у значительной части пациентов, как СИОЗС-индуцированная апатия (Padala et al. 2020; Sansone et al., 2010; Popovic et al., 2015). Сравнительные клинические исследования продемонстрировали, что по антидепрессивной эффективности тразодон не уступает антидепрессантам групп СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА и др., однако значительно лучше переносится, поскольку не оказывает значимого отрицательного влияния на сексуальные функции, вес, а также не вызывает инициального усиления тревоги и бессонницы (Florkowski et al., 2005; Papakostas et Fava 2007; Munizza et al., 2006; Kasper et al., 2005; Vuoli et al., 2017; Albert et al., 2021).

Плейотропный (многогранный) фармакологический профиль тразодона представлен на рисунке 1. Следует отметить, что аффинитет связывания тразодона с 5-HT_{1A} рецептором превосходит таковой в отношении транспортера серотонина (SERotonin Transporter – SERT). По характеру взаимодействия с этим рецептором тразодон ведет себя как полный агонист (Odagaki et al., 2005). Известно, что чем выше эффективность агонизма (внутренняя активность) в отношении 5-HT_{1A} рецептора, тем выше антидепрессивная активность соединения (Koek et al., 2001). Эффективность агонизма тразодона в отношении 5-HT_{1A} рецептора составляет 95% эффективности серотонина (Odagaki et al., 2005). Рассчитано, что клинически значимая оккупированность 5-HT_{1A} рецепторов и SERT тразодоном наблюдается уже в дозе 150 мг/сут (Settimo et al., 2018). Однако оптимальная занятость всех релевантных мишеней, необходимая для лечения депрессии средней степени тяжести, вероятно, достигается в дозе 300 мг/сут, в связи с чем эта доза является целевой в амбулаторной клинической практике. Максимальное сродство тразодо-

Рисунок 1. Обновленные данные по связыванию тразодона с фармакологическими мишенями (Mangano et al., 2020; ECNP 2020 Poster URL: <https://ecnp33-ecnp.ipostersessions.com/Default.aspx?s=04-55-EA-52-BC-53-38-58-88-82-63-79-68-39-7B-94>).



на к 5-HT_{2A} и α_{1B} рецепторам определяет гипноседативное и анксиолитическое действие тразодона в дозах ниже 150 мг/сут, а также инициальную сонливость у некоторых пациентов в первые дни-недели титрования доз.

Стартовая доза при депрессии у амбулаторных пациентов может составлять 50–150 мг/сут с последующим постепенным увеличением до целевой терапевтической – 300 мг/сут. Рекомендуемым темпом титрования дозы тразодона является ее повышение на 50 мг/сут каждые 3–4 дня. Альтернативной схемой, при хорошей переносимости, является увеличение суточной дозы до 300 мг уже со второй недели лечения. В случае, если пациент хорошо переносит применение препарата в дневное время, суточная доза может быть распределена на несколько приемов. Седация, возникающая у некоторых пациентов в начале терапии тразодоном, обычно является транзиторной и чаще всего возникает после приема дневной дозы. В этом случае может быть рекомендовано назначение всей суточной дозы 300 мг в один прием на ночь. В связи с замедленным метаболизмом тразодона у пожилых пациентов суточная доза может быть снижена вдвое (UK Compendium /tarazodone /SmPC).

Депрессия и негативные симптомы шизофрении

Распространенность депрессии среди стабильных пациентов с шизофренией по данным недавнего метаанализа, проведенного Etchesonag-Etchart с соавт. (2021), составляет 32,6%, и определяет худший прогноз заболевания. В мета-анализе, проведенном Helfer с соавт. (2016), включившем 82 РКИ, оценивали антидепрессивную эффективность добавления различных антидепрессантов к антипсихотикам при лечении депрессии у пациентов с шизофренией. Добавление антидепрессантов оказалось более эффективным, чем присоединение плацебо либо отсутствие присоединения антидепрессанта. Среди антидепрессантов различных групп достоверная эффективность была продемонстрирована только для тразодона (p=0,0004), дулоксетина (p=0,01), сертралина (p=0,01) и амитриптилина (p=0,05) (Helfer et al., 2016). Мета-анализ, проведенный Singh с соавт. (2010), включивший 23 исследования, оценивал эффективность добавления антидепрессантов (СИОЗС, миртазапин, миансерин, тразодон и др.) к антипсихотику в отношении негативной симптоматики и продемонстрировал, что тразодон и флуоксетин были в этом отношении наиболее эффективны (Singh et al., 2010).

Экстрапирамидные побочные эффекты антипсихотиков

Преимуществом применения тразодона у пациентов с шизофренией может являться его способность выступать в роли корректора экстрапирамидных побочных эффектов

антипсихотических препаратов. Это особенно актуально в свете проблем переносимости холино- и бета-адреноблокаторов, используемых в качестве препаратов первого выбора для коррекции нейролепсии, особенно учитывая возможность синергизма с антипсихотиками сердечно-сосудистых побочных эффектов (нарушения ритма, ортостатическая гипотензия) (Pouurovsky et Weizman, 2020). Кроме того, бета-адреноблокаторы рекомендуется с осторожностью применять у пациентов с депрессивным синдромом (Sojocariu et al., 2020). В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании было показано, что в группе тразодона (50 мг/сут) к концу пятого дня терапии наблюдалось значительное улучшение как объективных ($p=0,01$), так и субъективных ($p=0,001$) симптомов акатизии, а также глобальной клинической оценки по шкале акатизии ($p=0,001$) (Shams-Alizadeh et al., 2020). Ранее в двойном-слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании Stryjer с соавт. (2010) была показана достоверная эффективность тразодона в дозе 100 мг/сут по шкале акатизии уже на 3 день терапии. Эффективность столь низких доз тразодона при акатизии, вызванной антипсихотиками, связывается с блокадой 5-HT_{2A} рецепторов серотонина (Pouurovsky et Weizman, 2020). Вместе с тем, показана способность купировать экстрапирамидные нарушения агонистов 5-HT_{1A} рецепторов (Goff et al., 1991; Moss et al., 1993; Ahmadi et al., 2019). Поскольку в дозах от 150 мг/сут тразодон выступает в роли высокоэффективного агониста 5-HT_{1A} рецепторов, существует обоснованная возможность предполагать, что его эффективность в качестве корректора экстрапирамидных побочных эффектов может иметь дозозависимый характер. Так, описан случай акатизии, возникшей на фоне рисперидона и резистентной к терапии бипериденом, пропранололом и клоназепамом, однако полностью разрешившейся после назначения тразодона. При этом применение тразодона в дозе 100 мг/сут снижало выраженность акатизии на 75%, а в дозе 200 мг/сут полностью купировало ее (Ribosa-Nogué et al., 2012). Высокая актуальность проблемы переносимости и эффективности корректоров экстрапирамидного синдрома диктует необходимость проведения дополнительных исследований тразодона в широком диапазоне доз.

Сексуальная дисфункция

Сексуальная дисфункция является одним из наиболее частых побочных эффектов антидепрессантов группы СИОЗС и СИОЗСН. Среди пациентов без предшествующей сексуальной дисфункции вероятность ее возникновения после назначения СИОЗС(Н) может превышать 80% (Serretti et Chiesa, 2009). СИОЗС(Н) могут отрицательно влиять на все аспекты сексуального функционирования, приводя не только к эректильной дисфункции или невозможности достижения оргазма, но и к снижению либидо (Serretti et Chiesa, 2009). Качество сексуального функционирования имеет большое значение для пациентов, получающих антидепрессивную терапию. В большом исследовании с участием более 6000 пациентов, получающих терапию антидепрессантами, 85% оценили сексуальное функционирование как «чрезвычайно важное», «очень важное» или «важное» (Clayton et al., 2002; Kennedy et al., 2009). В отличие от большинства нежелательных реакций, которые являются транзиторными, сексуальная дисфункция наблюдается на протяжении всего периода лечения СИОЗС(Н), являясь определяющим фактором, препятствующим долгосрочной приверженности терапии: побочные эффекты сексуального характера являются ведущей причиной, по которой пациенты предпочитают отка-

заться от применения антидепрессантов (Rothmore, 2020; Bull et al., 2002; Atmaca, 2020; Rosenberg et al., 2003). Более 40% пациентов мужского пола отказываются от длительного приема антидепрессантов по причине сексуальных побочных эффектов (Rosenberg et al., 2003). Кроме того, возникающая в связи с лечением сексуальная дисфункция может приводить к серьезным проблемам в межличностных отношениях и быть дополнительным источником стресса для пациентов, усугубляя депрессию, снижая качество жизни и ставя под угрозу благоприятный исход терапии (Kennedy et al., 2009). Следует также иметь в виду, что обратимость СИОЗС-индуцированной сексуальной дисфункции у некоторых пациентов в настоящее время ставится под сомнение. Снижение либидо, генитальная анестезия, эректильная дисфункция, задержка эякуляции, утрата смазки у женщин и аноргазмия могут персистировать до 3 лет и более после прекращения приема СИОЗС (Bala et al., 2018). В связи с этим в мае 2019 года комитет по оценке рисков фармаконадзора Европейского агентства по лекарственным средствам [EMA] пришел к выводу, что сексуальная дисфункция, продолжающаяся после окончания приема СИОЗС и СИОЗСН [Post-SSRI Sexual Dysfunction] является важным идентифицированным риском. Месяц спустя EMA рекомендовало обновить информацию по всем соответствующим антидепрессантам, чтобы отразить риск стойкой сексуальной дисфункции после лечения СИОЗС(Н), что накладывает на клиницистов обязательство заблаговременно информировать об этом пациентов (Reisman, 2020; EMA, 2019).

Способность тразодона улучшать сексуальные функции как у мужчин, так и у женщин (Stryjer et al., 2009; Pyke, 2020; Fink et al., 2003; Калинин с соавт., 2009) может представлять очевидные преимущества, в долгосрочной перспективе перевешивающие возможные сложности, связанные с необходимостью медленного наращивания доз у некоторых пациентов в начале лечения.

Расстройство гипоактивного сексуального влечения [Hypoactive Sexual Desire Disorder] у женщин в пременопаузе является актуальной клинической проблемой. На сегодняшний день единственным препаратом, одобренным в мире для его лечения, является флибансерин – агонист 5-HT_{1A} и антагонист 5-HT_{2A} рецепторов (Simon et al., 2019; Stahl, 2010). В связи с этим обращает на себя внимание способность тразодона к аналогичному взаимодействию с этими мишенями. В недавнем обзоре Pyke (2020) показана эффективность тразодона в отношении недостаточности сексуального возбуждения у женщин даже в дозах до 50 мг/сут (Pyke, 2020). В соответствии с дозовой зависимостью оккупированности тразодоном 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторов в головном мозге (Settimo et al., 2018) было продемонстрировано увеличение клинического эффекта по шкале Индекса женской сексуальности в диапазоне доз от 50 до 150 мг/сут (Калинин с соавт., 2009). В метаанализе Fink et al., (2003), изучавшем эффективность тразодона при различных видах эректильной дисфункции, также была показана большая эффективность доз 150 и 200 мг/сут по сравнению с дозой 50 мг/сут. Наибольшая эффективность тразодона наблюдалась у пациентов с психогенной эректильной дисфункцией (Fink et al., 2003). Эффективность тразодона при эректильной дисфункции очевидно признается и практикующими врачами, что служит причиной его широкого применения в урологии (Cheng et al., 2013).

Диссомнии

Тразодон широко используется при бессоннице вместо бензодиазепинов и z-гипнотиков из-за отсутствия

ограничения допустимой продолжительности использования и отсутствия риска развития лекарственной зависимости. В США тразодон является вторым наиболее часто назначаемым средством для лечения первичной или вторичной бессонницы (Fagiolini et al., 2012). В некоторых странах такое применение тразодона составляет почти треть всех назначений антидепрессантов по незарегистрированным показаниям [Mueller, 2017]. Столь широкое использование низких доз тразодона для коррекции нарушений сна связано не только с уменьшением времени засыпания и количества пробуждений в ночное время, но и со способностью тразодона восстанавливать физиологическую архитектуру сна, прежде всего, увеличивать долю восстановительного медленноволнового дельта-сна (Wichniak et al., 2017). Когнитивные функции во многом зависят от способности к консолидации памяти во время сна. Медленные волны помогают организовать эффективный диалог между гиппокампом и неокортексом (Varga et al., 2016). Критическое значение медленного сна для поддержания функционального состояния психики определяется его ролью в периодическом формировании глимфатической (псевдолимфатической; параваскулярной) системы мозга. Глимфатические каналы формируются только во время фазы медленного сна вследствие значительной потери клеточного объема астроцитами (Xie et al., 2013; Hablitz et al., 2019; Reddy et van der Werf, 2020). Спинномозговая жидкость входит в параваскулярные пространства, окружающие проникающие артерии головного мозга, смешивается с интерстициальной жидкостью и растворенными в паренхиме веществами и выходит через параваскулярные пространства дренирующих вен. Продукты метаболизма и растворенные вещества, включая белки, участвующие в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, такие как бета-амилоид, выводятся этим путем (Vasuyinski et al., 2017). Механизм взаимодействия между сном и расстройствами настроения остается неясным, однако появляется все больше свидетельств, что дисфункция глимфатической системы может служить мостом между нарушениями сна и депрессией (Yan et al., 2021). Учитывая ключевую роль глимфатической системы в церебральном клиренсе бета-амилоида, в ряде публикаций ее гипофункция рассматривается в качестве фактора, определяющего темп прогрессирования болезни Альцгеймера и нейродегенеративных заболеваний (Iliff et al., 2012).

Диссомния и когнитивное снижение

Представленность медленноволнового сна уменьшается с возрастом. Кроме того, как у молодых людей, так и у пожилых меньший объем префронтальной коры коррелирует с меньшей представленностью медленноволновой активности во время сна (Varga et al., 2016). В свете этого применение у пожилых таких индукторов медленноволнового сна, как тразодон представляет значительный интерес. В недавнем ретроспективном исследовании La et al. (2019) продолжительное (около 4 лет) применение низких доз тразодона по поводу бессонницы снижало темп нарастания когнитивного дефицита у пожилых в 2,6 раза ($p=0,023$). У пациентов с болезнью Альцгеймера тразодон снижал скорость прогрессирования когнитивных нарушений в 2,4 раза ($p=0,038$). Величина эффекта коррелировала с улучшением сна ($p=0,0006$) (La et al. 2019). Авторы также заметили, что другие психотропные препараты с седативным эффектом, как правило, связаны с ухудшением когнитивных функций с течением времени, и не улучшают характеристики сна, как это делает тразодон. Предполагается влияние тразодона и на нейропластичность (Ashford, 2019).

В недавнем пилотном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании Wang et al. (2020) у пациентов с хронической бессонницей и сопутствующей артериосклеротической болезнью мелких сосудов головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии) было показано, что тразодон в дозе 50 мг/сут вызывает значимое улучшение способности к концентрации внимания и запоминанию. При этом наблюдалось улучшение таких параметров полисомнографии, как непрерывность и эффективность сна, а также увеличение представленности N3 (медленноволновой) фазы сна. Значимых различий в переносимости с группой плацебо выявлено не было. Наблюдалась корреляция между улучшением качества сна и улучшением концентрации внимания и памяти. Также наблюдалась корреляция между субъективным улучшением сна и снижением дневной сонливости, что подтверждает важность качества ночного сна для поддержания уровня бодрствования в дневное время (Wang et al., 2020).

Обструктивное апноэ сна не для психиатрического журнала

Низкий порог респираторной возбудимости (т. е. более легкое пробуждение ото сна или нестабильность сна) может мешать некоторым пациентам с обструктивным апноэ сна достичь стабильного дыхания (Sands et al., 2018). Агенты, которые повышают порог дыхательной возбудимости, могут способствовать накоплению респираторных стимулов, таких как двуокись углерода, во время стабильного сна, которые могут стимулировать дыхательный центр, снизить эзофагеальное давление, активировать мышцы-расширители глотки и, в свою очередь, стабилизировать верхние дыхательные пути (Malhotra et Jordan, 2016). Тразодон в дозе 100 мг перед сном увеличивал порог возбуждения в ответ на гиперкапнию у пациентов с обструктивным апноэ сна и позволял им достигать более высоких уровней CO_2 в крови (Heinzer et al., 2008). Применение тразодона в дозе 100 мг/сут значительно снижало индекс апноэ/гипопноэ ($p=0,041$) без ухудшения сатурации крови кислородом и при этом не увеличивало продолжительность респираторных событий (Smales et al., 2015).

Бензодиазепиновая зависимость и тревожные расстройства

В двойном-слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании была продемонстрирована сопоставимая эффективность тразодона (в средней дозе 255 мг/сут), имипрамина (в средней дозе 143 мг/сут) и диазепам (в средней дозе 26 мг/сут) у пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) (Rickels et al., 1993). Противотревожный и снотворный потенциал тразодона обусловил интерес к нему как средству для замены бензодиазепиновых транквилизаторов.

Примерно у 10–15% пациентов, длительно употреблявших бензодиазепины развивается затяжной синдром отмены, когда депрессивные нарушения, тревога и бессонница персистируют в течение года или более (Soyka, 2017).

Первые попытки применения тразодона для облегчения отказа от транквилизаторов показали его возможную клиническую эффективность у пациентов, длительное время принимавших бензодиазепины (Ansseau et Roeck, 1993). В дальнейшем в двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов длительно принимавших бензодиазепины, было показано, что к пятой неделе терапии 67% пациентов, получавших тразодон и 31%, получавших плацебо, обходились без бензодиазепинов (Rickels et

al., 1999). В другом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что выраженность симптомов отмены бензодиазепинов была достоверно ниже в группе тразодона уже на 7 день терапии, а достоверное улучшение по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A) наблюдалось через 2 недели лечения. По результатам полисомнографии наблюдалось увеличение общей продолжительности и продолжительности медленноволнового сна, эффективности сна и уменьшение времени засыпания (Zhang et al., 2013). В недавнем исследовании Scaglione et al. (2018) у 20 пациентов, принимавших бензодиазепины на протяжении от 2 до 18 лет, показана эффективность относительно низких доз тразодона. Отмена бензодиазепинов производилась постепенно в условиях стационара на протяжении периода времени от 4 недель до 6 месяцев с назначением тразодона в дозе 75–150 мг/сутки. В результате удалось полностью отменить бензодиазепины у всех пациентов с полным восстановлением ЭЭГ картины и архитектуры сна (Scaglione et al., 2018).

Показана эффективность тразодона у коморбидных пациентов с ГТР и зависимостью от бензодиазепинов. Постепенную отмену бензодиазепина проводили в течение 14 дней с параллельным наращиванием доз тразодона (в среднем до 225 мг/сут). Улучшение сна наблюдалось с первой недели терапии, а начало анксиолитического действия – со второй. Средний балл по шкале HAM-A на 4 неделе лечения снизился на 53,8%, а на 6 месяце терапии – более чем на 73,6% (Zavoianu et al., 2009).

Возможности клинического применения тразодона простираются далеко за пределы состояний, обсуждаемых в настоящем обзоре. В доступной литературе приводятся свидетельства эффективности тразодона также при посттравматическом стрессовом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве, расстройствах пищевого поведения, хронической боли (фибромиалгия, диабетическая полинейропатия, мигрень), алкогольной и опиоидной зависимости и других состояниях.

Литература

- Wong J, Aude Motulsky, Michal Abrahamowicz, James McGill, Tewodros Eguale, David L Buckeridge, Robyn Tamblyn Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ*. 2017; 356: j603
- Lee E, Teschemaker AR, Johann-Liang R, Bazemore G, Yoon M, Shim KS, et al. Off-label prescribing patterns of antidepressants in children and adolescents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:137–44. [PubMed] [Google Scholar]
- Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in psychiatry outpatient department: A prospective study at a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm*. 2015;6:45–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Jacob MK, Ammu A, Eapen BA, Behnan A, Prabha S, Devassy KA, et al. Evaluation of off label drug use in the outpatient department of a psychiatry hospital. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2016;40:206–10. [Google Scholar]
- Sridharan K, Arora K, Chaudhary S. Off-label drug use in psychiatry: A retrospective audit in a tertiary care hospital. *Asian J Psychiatr*. 2016;24:124. [PubMed] [Google Scholar]
- Gould S, Friedman L.F. (6 October 2016). "Antidepressant use is rising sharply around the world". *Business Insider*. Archived from the original on 11 May 2019. Retrieved 11 May 2019.
- Devulapalli KK, Nasrallah HA. An analysis of the high psychotropic off-label use in psychiatric disorders the majority of psychiatric diagnoses have not approved drug. *Asian J Psychiatr*. 2009;2:29–36.
- O'Brien PL., Cummings N., Mark TL. Off-Label Prescribing of Psychotropic Medication, 2005–2013: An Examination of Potential Influences. *Psychiatr Serv*. 2017 Jun 1;68(6):549–558. doi: 10.1176/appi.ps.201500482. Epub 2017 Jan 17.
- Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, et al. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ* 2017;356:j603.
- Mueller P S Consider the Evidence Before Prescribing Antidepressants Off-Label *BMJ* 2017 Feb 21. Etchecopar-Etchart D, Korchia T, Loundou A, Llorca PM, Auquier P, Lançon C, Boyer L, Fond G. Comorbid Major Depressive Disorder in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*. 2021 Mar 16;47(2):298–308. doi: 10.1093/schbul/sbaa153. PMID: 33252130. Helfer B., Samara M.T., Huhn M., Klupp E., Leucht C., Zhu Y., Engel R.R., Leucht S. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2016 Sep 1;173(9):876–86; Shams-Alizadeh N, Maroufi A, Asadi Z, Rahmani K, Hassanzadeh K. Trazodone as an Alternative Treatment for Neuroleptic-Associated Akathisia: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2020 Nov/Dec;40(6):611–614. doi: 10.1097/JCP.0000000000001286. PMID: 33044356.
- Singh S.P. et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010 Sep;197(3):174–9. doi: 10.1192/bjp.bp.109.067710.
- Rafael Stryjer, Silvio Rosenczwaig, Faina Bar, Ann Marie Ulman, Abraham Weizman, Baruch Spivak Trazodone for the treatment of neuroleptic-induced acute akathisia: a placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Clin Neuropharmacol*. Sep-Oct 2010;33(5):219–22. doi: 10.1097/WNF.0b013e3181ee7f63.
- Poyurovsky M, Weizman A. Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia: Role of Serotonin 5-HT_{2a} Receptor Antagonists. *Drugs*. 2020 Jun;80(9):871–882. doi: 10.1007/s40265-020-01312-0. PMID: 32385739.
- Goff DC, Midha KK, Brotman AW, McCormick S, Waites M, Amico ET. An open trial of buspirone added to neuroleptics in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1991 Jun;11(3):193–7. PMID: 2066458.
- Moss LE, Neppe VM, Drevets WC. Buspirone in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*. 1993 Jun;13(3):204–9. PMID: 8102622.
- Ahmadi SA, Sabahi M, Haddadi R. The effect of acute and repeated administration of buspirone, 8-OHDPAT and fluoxetine on haloperidol-induced extrapyramidal symptoms. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2019 Jun;21(2):59–68. PMID: 31378723.
- Cojocariu SA, Maștaleru A, Sascău RA, Stătescu C, Mitu F, Leon-Constantin MM. Neuropsychiatric Consequences of Lipophilic Beta-Blockers. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Feb 9;57(2):155. doi: 10.3390/medicina57020155. PMID: 33572109; PMCID: PMC7914867.
- Крупницкий Е.М. С.М. Ериш, К.В. Рыбакова и др. Простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения тразодона для коррекции аффективных расстройств у больных с алкогольной зависимостью в ремиссии. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2012. № 1. 29–37.
- Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9):63. Published 2017 Aug 9. doi:10.1007/s11920-017-0816-4
- Varga AW, Ducca EL, Kishi A, et al. Effects of aging on slow-wave sleep dynamics and human spatial navigational memory consolidation. *Neurobiol Aging*. 2016;42:142–149
- Bacynski A, Xu M, Wang W, Hu J. The Paravascular Pathway for Brain Waste Clearance: Current Understanding, Significance and Controversy. *Front Neuroanat*. 2017;11:101. Published 2017 Nov 7. doi:10.3389/fnana.2017.00101
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013 Oct 18;342(6156):373–7. doi: 10.1126/science.1241224. PMID: 24136970; PMCID: PMC3880190.
- Reddy OC, van der Werf YD. The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices. *Brain Sci*. 2020;10(11):868. Published 2020 Nov 17. doi:10.3390/brainsci10110868
- Hablitz LM, Vinitzky HS, Sun Q, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv*. 2019;5(2):eaav5447. Published 2019 Feb 27. doi:10.1126/sciadv.aav5447
- Yan T, Qiu Y, Yu X, Yang L. Glymphatic Dysfunction: A Bridge Between Sleep Disturbance and Mood Disorders. *Front Psychiatry*. 2021;12:658340. Published 2021 May 7. doi:10.3389/fpsy.2021.658340
- Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. A paravas-

- cular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012 Aug 15;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675; PMCID: PMC3551275.
26. La AL, Walsh CM, Neylan TC, et al. Long-Term Trazodone Use and Cognition: A Potential Therapeutic Role for Slow-Wave Sleep Enhancers. *J Alzheimer Dis*. 2019;67(3):911-921
 27. Wang J, Liu S, Zhao C, et al. Effects of Trazodone on Sleep Quality and Cognitive Function in Arteriosclerotic Cerebral Small Vessel Disease Comorbid With Chronic Insomnia. *Front Psychiatry*. 2020;11:620
 28. Sands SA, Terrill PI, Edwards BA, et al. Quantifying the Arousal Threshold Using Polysomnography in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2018;41(1):zsx183. doi:10.1093/sleep/zsx183
 29. Malhotra A, Jordan A. The importance of arousal in obstructive sleep apnea—updates from the American Thoracic Society 2016. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 7):S542-S544. doi:10.21037/jtd.2016.06.81
 30. Heinzer RC, White DP, Jordan AS, et al. Trazodone increases arousal threshold in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1308-1312. doi:10.1183/09031936.00067607
 31. Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN, McSharry DG, Wellman A, Velasquez A, Owens R, Orr JE, Malhotra A. Trazodone Effects on Obstructive Sleep Apnea and Non-REM Arousal Threshold. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 May;12(5):758-64. doi: 10.1513/AnnalsATS.201408-399OC. PMID: 25719754; PMCID: PMC4418332.
 32. Albert U, Lamba P, Stahl SM. Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action. *CNS Spectr*. 2021 Mar 18:1-11. doi: 10.1017/S1092852921000304. Epub ahead of print. PMID: 33731232.
 33. Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, et al. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020;35(3):137-146. doi:10.1097/YIC.0000000000000304
 34. Beasley CM, Dornseif BE, Pultz JA, Bosomworth JC, Saylor ME. Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(7):294-299.
 35. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG, et al. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(3):170-179.
 36. Zhang L, Xie WW, Li LH, et al. Efficacy and safety of prolonged-release trazodone in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose trial. *Pharmacology*. 2014;94(5-6):199-206. doi:10.1159/000368559.
 37. Giovanni G, Di Matteo V, Pierucci M, Esposito E. Serotonin-dopamine interaction: electrophysiological evidence. *Prog Brain Res*. 2008;172:45-71.
 38. Guiard BP, El Mansari M, Merali Z, Blier P. Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Aug;11(5):625-39
 39. Dremencov E, Mansari M, Blier P. Effects of sustained serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34(3)
 40. Wongpakaran N, van Reekum R, Wongpakaran T, Clarke D. Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. *Ann Gen Psychiatry*. 2007 Feb 21;6:7. doi: 10.1186/1744-859X-6-7. PMID: 17313684; PMCID: PMC1820592.
 41. Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatr Pract*. 2004 May;10(3):196-9. doi: 10.1097/00131746-200405000-00010. PMID: 15330228.
 42. Padala PR, Padala KP, Majagi AS, Garner KK, Dennis RA, Sullivan DH. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21497. doi:10.1097/MD.00000000000021497
 43. Sansone RA, Sansone LA. SSRI-induced indifference. *Psychiatry (Edgmont)* 2010;7(10):14-18
 44. Lee SI, Keltner NL. Antidepressant apathy syndrome. *Perspect Psychiatr Care*. 2005;41:188-192
 45. Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, et al. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5:147-151.
 46. Price J, Goodwin GM. Emotional blunting or reduced reactivity following remission of major depression. *Medicographia*. 2009;31:152-156.
 47. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry*. 2009;195:211-217.
 48. Bolling MY, Kohlenberg RJ. Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patient satisfaction. *Psychother Psychosom*. 2004;73:380-385.
 49. Reinblatt SP, Riddle MA. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced apathy: a pediatric case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16:227-233.
 50. Popovic D, Vieta E, Fornaro M, Perugi G. Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRI antidepressants. *J Affect Disord*. 2015 Mar 1;173:211-5. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.008. Epub 2014 Nov 15. PMID: 25462418.
 51. Sato S, Asada T. Sertraline-Induced Apathy Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23:1, Winter 2011
 52. Kodela S, Venkata PD. Antidepressant induced apathy responsive to dose reduction. *Psychopharmacol Bull*. 2010;43(4):76-9
 53. Mangano G, Mancini F, Durando L, Ragni L. Early onset of action for trazodone antidepressant activity: insight into potential molecular mechanism. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;40(Suppl 1):S457-S458.
 54. Koek W, Vacher B, Cosi C, Assié MB, Patoiseau JF, Pauwels PJ, Colpaert FC. 5-HT1A receptor activation and antidepressant-like effects: F 13714 has high efficacy and marked antidepressant potential. *Eur J Pharmacol*. 2001 May 25;420(2-3):103-12. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01011-1. PMID: 11408031.
 55. Odagaki, Y., Toyoshima, R., & Yamauchi, T. (2005). Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT1A receptors assessed by [³⁵S]GTPγS binding. *Journal of Psychopharmacology*, 19(3), 235-241
 56. Settimo L, Taylor D. Evaluating the dose-dependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets. *J Psychopharmacol*. 2018;32(1):96-104. doi:10.1177/0269881117742101
 57. 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 (7): 444-7.
 58. Beasley CM Jr, Dornseif BE, Pultz JA et al. Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (7): 294-9.
 59. Munizza et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2006 Sep;22(9):1703-13
 60. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2005 Aug;21(8):1139-46
 61. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14 (2): 99-106.
 62. Altamura AC, Mauri MC, Rudas N, Carpiniello B, Montanini R, Perini M, Scapicchio PL, Hadjichristos C, Carucci G, Minervini M, et al. Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial. *Clin Neuropharmacol*. 1989;12 Suppl 1:S25-33; S34-7
 63. Buoli M, Rovera C, Pozzoli SM et al. Is trazodone more effective than clomipramine in major depressed outpatients? A single-blind study with intravenous and oral administration. *CNS Spectr* 2017; 30: 1-7.
 64. Florkowski A, Gruszczyński W, Gałęcki P, Zboralski K, Kołodziejska I, Miłkajczyk I. Trazodone i wenlafaksyna w leczeniu zaburzeń depresyjnych [Trazodone and venlafaxine in treatment of depressive disorders]. *Pol Merkur Lekarski*. 2005 May;18(107):556-9. Polish. PMID: 16161955.
 65. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;29(3):259-66. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a5233f. PMID: 19440080.
 66. Bull, S. A., Hunkeler, E. M., Lee, J. Y., Rowland, C. R., Williamson, T. E., Schwab, J. R., & Hurt, S. W. (2002). Discontinuing or Switching Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(4), 578-584. doi:10.1345/aph.1a254
 67. Clayton A, Pradko J, Croft H, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:357Y366

68. Kennedy, S. H., & Rizvi, S. (2009). Sexual Dysfunction, Depression, and the Impact of Antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(2), 157–164. doi:10.1097/jcp.0b013e31819c76e9
69. Atmaca M. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction: Current Management Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Apr 20;16:1043-1050. doi: 10.2147/NDT.S185757. PMID: 32368066; PMCID: PMC7182464.
70. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J, Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther*. 2003 Jul-Aug;29(4):289-96. doi: 10.1080/00926230390195524. PMID: 14504017.
71. Rothmore, J. (2020). Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Medical Journal of Australia*. Volume 212, Issue 7, April 2020, Pages 329-334 doi:10.5694/mja2.50522
72. Stahl SM. Targeting circuits of sexual desire as a treatment strategy for hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jul;71(7):821-2. doi: 10.4088/JCP.10bs06117blu. PMID: 20667289
73. Simon JA, Thorp J, Millheiser L. Flibanserin for Premenopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder: Pooled Analysis of Clinical Trials. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Jun;28(6):769-777. doi: 10.1089/jwh.2018.7516. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30707049.
74. Stryker R, Spivak B, Strous RD, et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study. *Clinical Neuropharmacology*. 2009 Mar-Apr;32(2):82-84. DOI: 10.1097/wnf.0b013e31816d1cdc.
75. Pyke RE. Trazodone in Sexual Medicine: Underused and Overdosed? *Sex Med Rev*. 2020 Apr;8(2):206-216. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.08.003. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30342856
76. Калинин С.Ю., Авадиева Н.Э. Современная фармакотерапия женских сексуальных дисфункций. *Лечащий врач*, №08, 2009 С: 78-80
77. Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Wilt TJ. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2003 Sep;92(4):441-6. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04358.x. PMID: 12930437
78. Bala A, Nguyen HMT, Hellstrom WJG. Post-SSRI Sexual Dysfunction: A Literature Review. *Sex Med Rev*. 2018 Jan;6(1):29-34. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.002. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28778697.
79. EMA. New product information wording—extracts from PRAC recommendations on signals. 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-informationwording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac_en.pdf
80. Reisman, Y. (2020). Post-SSRI sexual dysfunction. *BMJ* 2020;368:m754. doi:10.1136/bmj.m754
81. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(12):1033-1049. doi:10.1007/s40263-012-0010-5
82. Gale CK. The treatment of generalised anxiety disorder: a systematic review. *Panminerva Med*. 2002;44(4):283–286.
83. 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;50(11):884–895. doi: 10.1001/archpsyc.1993.01820230054005
84. Petursson, H. (1994). The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*, 89(11), 1455–1459. doi:10.1111/j.1360-0443.1994.tb03743.x
85. Soyka, M. (2017). Treatment of Benzodiazepine Dependence. *New England Journal of Medicine*, 376(12), 1147–1157. doi:10.1056/nejmra1611832
86. Anseau M, De Roeck J. Trazodone in benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry*. 1993 May;54(5):189-91. PMID: 8509349
87. Rickels K, et al. Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Jan;141(1):1-5
88. Zhang H et al. A control study on treatment for benzodiazepine dependence with trazodone / *CJCNN* 2013(5):411-415 DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.011
89. Scaglione F et al. La gestione dell'insonnia nel paziente anziano: dalla farmacologia alla depressione sottostante. *Riv Psichiatr* 2018; 53:5-17.
90. Zavoianu M et al. Efficacy of trazodone in patients diagnosed with generalised anxiety disorder and benzodiazepine dependence. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 19, Supplement 3, September 2009, Pages S617-S618
91. Bossini L, Coluccia A, Casolaro I, Benbow J, Amodeo G, De Giorgi R, Fagiolini A. Off-Label Trazodone Prescription: Evidence, Benefits and Risks. *Curr Pharm Des*. 2015;21(23):3343-51.
92. Cheng WM, Lin TP, Lin AT, Chen KK, Chen TJ. A nationwide population study of trazodone use in urology patients. *J Chin Med Assoc*. 2013 Aug;76(8):432-7. doi: 10.1016/j.jcma.2013.05.002. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23786837.
93. Ribosa-Nogué R, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Efficacy of trazodone in antipsychotic-induced akathisia resistant to conventional treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Aug;18(7):902-3. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2012.04.001. Epub 2012 Apr 29. PMID: 22548708.
94. Shin JJ, Saadabadi A. Trazodone. *Stat Pearls [Internet]*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020.
95. Ashford JWJW. Treatment of Alzheimer's Disease: Trazodone, Sleep, Serotonin, Norepinephrine, and Future Directions. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2019. 67(3):923-930. DOI:10.3233/JAD-181106
96. Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Фролова Е.В., Андрюхин А.Н. Диагностика и коррекция аффективных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью в общей врачебной практике. Учебное пособие. Рекомендовано Методическим советом ГОУ ДПО СПбМАПО для врачей СПб. Изд-во ООО "ПиФ.ком" - 2010.-44с.
97. Н.Н. Петрова, Л.А. Леонидова Аффективные расстройства и их коррекция у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Современная терапия психических расстройств. 2010. № 2. С. 39-42.
98. Stahl S.M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*. 2009; 14(10) :536-46. doi: 10.1017/s1092852900024020.
99. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Триттико (тразодон) – уникальный серотонинергический антидепрессант с рядом дополнительных свойств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 20 (3–4): 51–62.
100. Alessandro Cuomo, Andrea Ballerini, Amalia Cecilia Bruni et al. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. *Riv Psichiatr*. Jul-Aug 2019;54(4):137-149. doi: 10.1708/3202.31796.
101. Hani Raoul Khouzam A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgrad Med*. 2017 Jan;129(1):140-148. doi: 10.1080/00325481.2017.1249265. Epub 2016 Oct 28.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Петрова Наталья Николаевна, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор, с.н.с., психиатр высшей категории, Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации, Лауреат премии Правительства РФ в области образования, Председатель Правления Бехтеревского психиатрического общества Санкт-Петербурга, член Правления Российского общества психиатров (РОП), член исполкома РОП, Председатель комиссии РОП по работе с молодыми учеными и специалистами. E-mail: petrova_nn@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

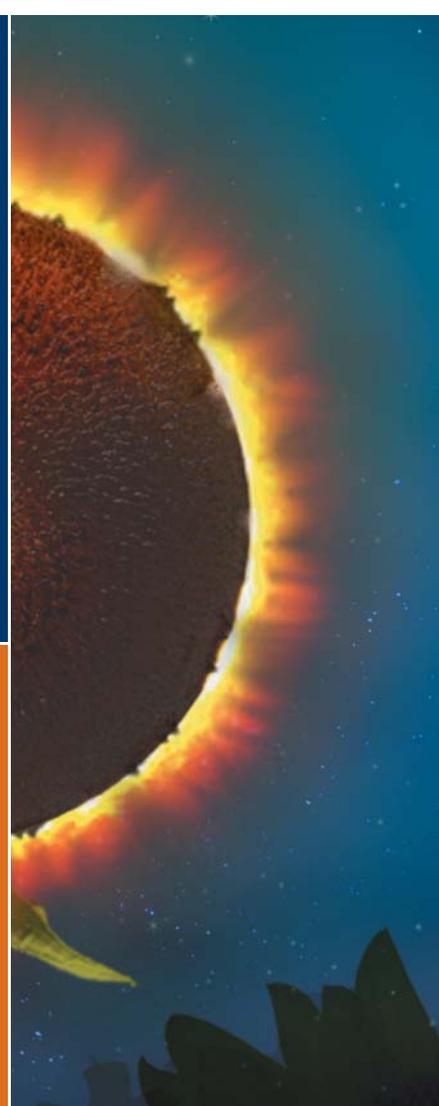
Шагиахметов Фарид Шамилович, Региональный медицинский советник, Медицинский департамент, ООО «Анджелини Фарма Рус». E-mail: farid.shagiakhmetov@angelinipharma.com. <https://orcid.org/0000-0002-3130-3149>

Борукаев Рустам Русланович, Федеральный медицинский советник, Медицинский департамент, ООО «Анджелини Фарма Рус». E-mail: rustam.borucaev@angelinipharma.com. <https://orcid.org/0000-0001-6080-7293>

ТРИТТИКО

Больше чем антидепрессант

- ☀ Быстрое уменьшение ключевых симптомов депрессии¹
- ☀ Противотревожный эффект с первых дней лечения²
- ☀ Восстановление архитектуры сна³
- ☀ Позитивное влияние на сексуальную функцию у мужчин и женщин⁴
- ☀ Благоприятный профиль переносимости⁵



ANGELINI

ООО «Анджелини Фарма Рус»
Москва, 123001,
Трехпрудный переулоч, дом 9, стр. 2
Тел: +7 495 933 3950
Факс: +7 495 933 3951
www.angelini.it

Реклама
TRI-НСР-12/2020-N5



1. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2005 Aug;21(8):1139-46. 2. 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 Nov;50(11):884-95. 3. Van Bommel, A. L., Havermans, R. G., van Diest, R. Effects of trazodone on EEG sleep and clinical state in major depression. *Psychopharmacology* 1992, 107:569-574. 4. 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 Mar-Apr; 32 (2): 82-4. 5. Miljevic CD, Lečić-Toševski D Efficacy and tolerability of trazodone retard monotherapy: results of the Serbian non-interventional study *Int J Psychiatry Clin Pract* 2016 Sep;20(3):133-40.

РУ: П N015703/01

Материал предназначен только для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. С полной инструкцией можно ознакомиться на сайте www.grls.rosminzdrav.ru