

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЕ серотонинергические антидепрессанты И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.Г. Бурчинский,
ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»,
г. Киев

Депрессивные расстройства, в связи с их частотой (примерно 10 % населения земного шара страдают указанной формой патологии), ролью в инвалидизации пациентов и тяжелым социально-экономическим бременем для экономик развитых стран мира, в настоящее время являются одной из наиболее актуальных проблем не только медицины, но и общества в целом [17]. При этом одной из важнейших характеристик депрессивных расстройств на современном этапе является их выход за пределы психиатрической патологии, увеличение удельного веса нейрогенных и соматогенных форм по сравнению с классическими эндогенными депрессиями (моно- и биполярными аффективными расстройствами) [1, 7, 26].

Так, в настоящее время доля непсихотических форм в общей структуре депрессивной патологии превышает 60 % [26]. Именно этим обусловлен тот факт, что в последние годы все большее количество таких пациентов попадают в поле зрения не психиатра, а врача первичного звена — участкового терапевта, или — в случае соматогенных депрессий или депрессий на почве цереброваскулярной патологии — врачей других специальностей: неврологов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов. Все это актуализирует разработку стратегии и тактики лечения депрессий различного генеза и выбор соответствующих инструментов фармакотерапии.

Сравнительная характеристика наиболее часто используемых антидепрессантов

Антидепрессанты в настоящее время — одна из наиболее интенсивно разрабатываемых групп средств, которые занимают лидирующие позиции в современной психофармакологии как по числу новых молекул, представленных к апробации, так и по капиталовложениям в их изучение [14]. Достаточно парадоксальным на этом фоне представляется то обстоятельство, что, несмотря на широкий выбор антидепрессантов разных поколений и с различным типом действия, эффективность всех стратегий терапии депрессий (купирование острого эпизода, стабилизирующая и противорецидивная терапия) зачастую остается неудовлетворительной. Наряду с объективными причинами (увеличение количества

фармакорезистентных вариантов клинического течения депрессий), большую, а нередко и определяющую роль в этом играют и субъективные факторы, в частности:

- отсутствие достаточных знаний, особенно у врачей — не психиатров, об особенностях механизмов действия, клинико-фармакологических эффектов, титрования дозы, побочного действия различных представителей антидепрессантов и, как результат, назначение неадекватного препарата и/или реализация несоответствующей тактики лечения;
- недостаточный учет анамнеза болезни и особенностей сопутствующей фармакотерапии другими лекарственными средствами, может влиять на эффективность и безопасность лечения, а также на прогноз заболевания.

Кроме того, отдельно необходимо выделить тенденцию к учащению полипрагмазии при лечении депрессий за счет увеличения количества параллельно принимаемых других психо- и соматотропных средств, а также к ухудшению переносимости многих препаратов первого поколения, особенно трициклических антидепрессантов (ТЦА) [1, 25].

Следует отметить проблему выбора соответствующего антидепрессанта у пациентов с соматической патологией, где достижение оптимального сочетания эффективности и безопасности становится особенно актуальным.

Так, несмотря на всю свою эффективность и популярность, ТЦА не могут рассматриваться в качестве препаратов выбора в лечении депрессивных расстройств в общей медицинской и неврологической практике вследствие значительного количества проблем, связанных с их применением:

1. Недостаточная избирательность фармакологического действия, узость терапевтического индекса (интервала между минимальной терапевтической и токсической дозами) и как результат — значительное число побочных эффектов (холинолитические, кардиотоксические, гематологические, психотические, аллергические реакции; развитие судорожного синдрома; увеличение массы тела и др.).
2. Отсутствие у многих представителей ТЦА направленных вегетостабилизирующего и анальгетического эффектов.

3. Неблагоприятное влияние на когнитивные функции.
4. Необходимость титрования дозы (нередко — весьма сложного).
5. Обширный потенциал межлекарственных взаимодействий (соответственно — возрастание риска побочных реакций и непрогнозируемых результатов лечения).
6. Наличие значимых возрастных сдвигов в фармакодинамике и фармакокинетике (нежелательность применения в гериатрической практике).
7. Сложности в организации амбулаторного лечения и достижении комплаенса.
8. Наличие значительной популяции рефрактерных пациентов.

Таким образом, несмотря на выраженность тимоаналептического, а в ряде случаев и мощного анксиолитического действия, согласно современным представлениям ТЦА следует исключить из терапии пациентов с депрессиями непсихотической природы, сохранив их использование только в случаях эндогенных форм под постоянным контролем врача.

Наиболее популярными средствами терапии неврологических и соматизированных депрессий сегодня остаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Этому способствовала высокая эффективность данных препаратов (во многих случаях равноценная таковой ТЦА) в сочетании с благоприятным профилем безопасности.

Однако и препараты СИОЗС, при всей своей клинической ценности, не могут рассматриваться в качестве универсального средства терапии депрессивных расстройств у всех категорий пациентов по таким причинам:

- наличие определенной популяции пациентов, рефрактерных к терапии СИОЗС (с точки зрения как тимоаналептического, так и анксиолитического эффектов);
- проявление у ряда лиц таких нежелательных эффектов СИОЗС, как седация, нарушения сексуальной функции, а в ряде случаев — более или менее выраженного холинолитического действия;
- достаточно высокая стоимость препаратов СИОЗС нового поколения.

В итоге формируется достаточно обширная популяция пациентов с депрессиями, у которых в силу тех или иных причин назначение препаратов СИОЗС нецелесообразно либо недостаточно эффективно, и которым в то же время не показаны препараты ТЦА.

Не решило также полностью упомянутой проблемы и создание селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). С точки зрения эффективности указанные препараты действительно в определенных ситуациях превосходят СИОЗС, а при терапии резистентных форм — и ТЦА. Тем не менее, по критерию безопасности и переносимости препараты СИОЗСН, могут вызывать развитие побочных эффектов, связанных с гиперактивацией серотониновой системы (головная боль, головокружение, нарушения сна, тремор, тревожность, диспепсия, сексуальные расстройства, а при передозировке — серотониновый синдром) и адренергических влияний (артериальная гипертензия, запоры и др.), уступают даже препаратам СИОЗС.

Поэтому их применение нельзя считать оптимальным выбором у многих категорий пациентов с депрессией (в первую очередь, страдающих артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, нейроциркуляторной дистонией и т. д.).

В этом плане особого внимания заслуживает препарат тразодон, обладающий уникальным механизмом действия и своеобразными клинико-фармакологическими эффектами, и существенно расширяющий современные представления о возможностях препаратов данной группы.

Тразодон может служить классической иллюстрацией концепции «мультифункциональных» или «мульти-модальных» препаратов, получившей интенсивное развитие в последние годы. Это средства, обладающие разнообразными, нередко независимыми друг от друга дозозависимыми действиями, позволяющими применять один препарат по различным показаниям и вместе с тем, при необходимости, сочетать упомянутые эффекты с целью достижения ряда клинических преимуществ [16, 18, 31, 32]. Данная концепция убедительно подтверждается в рамках лечения депрессивных расстройств с использованием тразодона. Его уникальность обусловлена дозозависимыми клиническими эффектами. Так, в малых дозах (50–150 мг/сутки) этот препарат оказывает только сочетанное снотворное и анксиолитическое действие, а в больших (150–450 мг/сутки) — начинает «работать» как эффективный антидепрессант.

За счет чего же достигаются упомянутые эффекты? Прежде всего, следует подчеркнуть, что тразодон является представителем группы антагонистов-ингибиторов обратного захвата серотонина. В малых дозах он блокирует только определенный подтип серотониновых рецепторов — 5-НТ_{2А}, а также (в меньшей степени) α₁-адренорецепторы и гистаминовые Н₁-рецепторы [15, 22]. Именно за счет данного сочетанного механизма действия реализуются гипнотический и анксиолитический эффекты тразодона. Как известно, 5-НТ₂-рецепторы, в том числе и 5-НТ_{2А}, сконцентрированы в кортико-лимбических структурах, вовлеченных в регуляцию психоэмоциональных и когнитивных функций, а их плотность существенно возрастает у пациентов с депрессией, особенно в сочетании с тревогой [29]. Это подтверждает важную роль данного типа рецепторов в патогенезе аффективных расстройств. Более того, выявлена корреляция между выраженностью блокады 5-НТ_{2А}-рецепторов под действием антидепрессантов и клинической эффективностью этих средств [30].

Однако при использовании малых доз тразодона упомянутый эффект не реализуется в развитии тимоаналептического действия. Начинает он проявляться только при увеличении дозы препарата, когда в механизмы его действия вовлекаются блокада обратного захвата серотонина и антагонизм в отношении 5-НТ_{2С}-рецепторов, играющих более важную роль в реализации антидепрессивных эффектов, чем блокада рецепторов 5-НТ_{2А}-подтипа [31].

При этом важно подчеркнуть, что, например, под влиянием СИОЗС и СИОЗСН повышение концентрации серотонина приводит к активации 5-НТ_{2А}- и 5-НТ_{2С}-рецепторов, с чем связывают основные побочные эффекты данных препаратов (нарушения сна,

сексуальная дисфункция, тревога). Тразодон блокирует данные подтипы 5-HT-рецепторов, что устраняет риск развития упомянутых осложнений при его применении.

Благодаря наличию у данного препарата агонистического влияния на другой подтип — 5-HT_{1A}-рецепторы — сохраняется нормальная активность серотонинергической нейромедиации и реализуются физиологические эффекты серотонина [3, 33]. Поэтому тразодон рассматривается сегодня как классический образец мультимодального серотонинергического антидепрессанта [11, 32].

Роль нарушений сна в патогенезе депрессий и нормализация циркадных ритмов под действием антидепрессантов

Нарушения сна — один из наиболее типичных диагностических признаков депрессии, отраженный в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 4-го пересмотра (DSM-IV), и наблюдающийся у 80–90 % пациентов с данной патологией [18, 37]. Они включают нарушения засыпания и пробуждения, дезорганизацию структуры сна. В клиническом плане очень важным является степень выраженности инсомнических расстройств как один из ведущих критериев субъективной самооценки состояния своего здоровья пациентами с депрессией.

При этом основные жалобы сводятся к трудности засыпания, частым пробуждениям, тревожному сну, отсутствию чувства отдыха после сна и т. д. [23]. В большинстве случаев наблюдается отчетливая корреляция между выраженностью аффективного компонента и тяжестью инсомнии [13]. К тому же нарушения сна могут предшествовать, сопровождать и/или ухудшать течение патологического процесса [24].

Наиболее характерные особенности инсомнии при депрессии выявляются при объективном полисомнографическом исследовании. Чаще всего при депрессиях проявляются такие объективные нарушения сна, как:

- увеличение времени засыпания;
- увеличение доли REM-фазы в общей структуре ночного сна;
- учащение фаз REM-сна;
- сокращение общей продолжительности сна;
- сокращение доли медленноволнового сна, соответствующего максимальной глубине «медленного» сна (Non-REM);
- сокращение латентного периода наступления фазы REM-сна (т. е. сдвиг ее на более ранние ночные часы) [23, 24].

В частности, отмечается корреляция между указанными нарушениями и тяжестью клинического течения заболевания, а также вероятностью возникновения рецидива [13].

Хотя в настоящее время остается дискуссионным вопрос о том, в какой мере нарушения регуляции цикла сон-бодрствование (и, возможно, других циркадных процессов) служат триггерным механизмом развития нейромедиаторного дисбаланса при депрессиях, а в какой мере отображают уже возникшие первично сдвиги в других нейромедиаторных системах. Однако не подлежит сомнению то обстоятельство, что адекватная коррекция нарушений сна у пациентов с депрессиями может

рассматриваться не просто как симптоматическая терапия, а как существенный фактор повышения качества жизни и улучшения комплаенса в процессе лечения [4, 38]. Это особенно актуально в случаях, когда при выборе соответствующего антидепрессанта достигается возможность максимально ранней коррекции нарушений сна (в первые дни терапии), опережающей наступление тимоаналептического эффекта (на 2–3-й неделях вмешательства).

Большинство известных антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН) в той или иной мере влияют на структуру сна и способствуют нормализации полисомнографических характеристик. Но для каждого препарата влияние на сон достаточно специфично. Например, на начальных стадиях фармакотерапии amitриптилин ускоряет засыпание, а флуоксетин и венлафаксин — наоборот, затрудняют [23].

К тому же в целом практически все известные сегодня антидепрессанты влияют лишь на отдельные компоненты структуры сна, не выявляя комплексного нормализующего действия на инсомнию при депрессиях [37]. Более того, многие из них вызывают седацию и дневную сонливость либо усиливают проявления инсомнии, вызывая кошмарные сновидения.

Учитывая частоту тревожно-депрессивных расстройств в современной клинической практике и тесно сопряженных с ними инсомнических нарушений, можно утверждать, что далеко не все антидепрессанты способны адекватно влиять на выраженность тревожной симптоматики. Это в значительной степени снижает их потенциальное положительное действие в отношении нарушений сна.

Попытка влиять на упомянутые нарушения при депрессиях за счет нормализации хронобиологических параметров, реализуемая с участием гормона мелатонина, предпринятая в результате внедрения в практику антидепрессанта агомелатина, также не дала однозначного ответа на вопрос о возможности оптимизации данного подхода и лечения депрессий в целом. С применением агомелатина связан ряд проблем.

Во-первых, это замедленное развитие анксиолитического действия. Так, в одном из исследований по влиянию на симптомы тревоги было продемонстрировано достоверное различие эффективности агомелатина и плацебо только после 6 недель терапии, что снижает практическую значимость агомелатина в лечении пациентов с тревогой, тесно сопряженной с нарушениями сна [35]. У пациентов с тревожно-депрессивными формами расстройств, когда тревожность нередко является для них даже более тягостным и субъективно значимым синдромом, чем депрессия, такое замедленное действие может серьезно повлиять на достижение комплаенса в процессе лечения и привести к отказу от продолжения терапии уже на ранних этапах лечения.

Во-вторых, агомелатин не влияет на важнейший компонент структуры сна — REM-фазу сна [28]. Известно, что именно увеличение доли REM-фазы сна в общей структуре ночного сна и сокращение латентного периода наступления указанной фазы (сдвиг ее на более ранние ночные часы) являются одними из характерных объективных нарушений сна при депрессиях [23, 24]. Без

воздействия на REM-фазу нельзя говорить о реальной коррекции структуры сна в рамках депрессий.

В-третьих, применение агомелатина не позволяет осуществлять управление соотношением тимоаналептического, анксиолитического и гипнотического эффектов в зависимости от соотношения тех или иных симптомов в клинической картине депрессии, что лишает врача необходимой гибкости в реализации стратегии антидепрессивной фармакотерапии у конкретного пациента. Наконец, имеются данные о повышении уровней активности печеночных трансаминаз, ассоциированном с приемом агомелатина, что является противопоказанием к его применению у пациентов с нарушениями функции печени [20].

Это послужило основой оценки агомелатина Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) как альтернативного препарата, показанного лишь при отсутствии эффекта или непереносимости терапии другими антидепрессантами [20]. Таким образом, возникла необходимость в решении следующих проблем в рамках терапии антидепрессантами:

- а) нормализация цикла сон-бодрствование у пациентов с депрессиями;
- б) возможность одномоментной реализации тимоаналептического, гипнотического и анксиолитического действия;
- в) сочетания вышеупомянутых эффектов с повышением безопасности фармакотерапии депрессий.

В отличие от других антидепрессантов, влияющих на цикл сон-бодрствование, именно тразодон обладает возможностью с помощью адекватной коррекции дозового режима управлять соотношением гипнотического, анксиолитического и антидепрессивного действия, усиливая выраженность тимоаналептического эффекта в данной триаде (при увеличении дозы), либо ослабляя его (при уменьшении дозы). К тому же тразодон не изменяет структуру сна, поскольку его действие в этой ситуации является максимально физиологичным [32].

Известно, что 5-HT_{2A}-рецепторы, с одной стороны, вовлечены в патогенез тревожных расстройств, а с другой — блокада данного подтипа рецепторов является важным компонентом гипнотического эффекта, в первую очередь в плане обеспечения физиологической длительности сна и оптимизации его структуры [33]. Блокада α₁-адренорецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов связана с облегчением процесса засыпания и отсутствием ночных пробуждений [32].

Таким образом, в малых дозах тразодон обеспечивает развитие мягкого анксиолитического действия и, параллельно, своеобразного, свойственного только данному препарату комплексного снотворного эффекта.

Преимущества антидепрессивной терапии тразодон

Клиническая эффективность тразодона достаточно подробно освещена в ряде публикаций [2, 5, 10, 12, 16, 27]. В исследованиях с применением тразодона при эндогенных и нейрогенных депрессиях было выявлено, что как антидепрессант он не уступает по эффективности основным представителям ТЦА (имипрамин, амитриптилин) и СИОЗС (флуоксетин, сертралин, пароксетин)

в рамках основных лечебных стратегий терапии депрессий (купирование острого эпизода, стабилизирующая и противорецидивная терапия) при очень хорошей переносимости лечения (лучшей, чем у препаратов ТЦА, и сопоставимой с таковой у СИОЗС) [6, 8, 12]. Среди важнейших клинических характеристик тразодона следует упомянуть быстроту проявления анксиолитического эффекта и нормализации сна (уже на 1-й неделе терапии), а также тимоаналептического действия — на 2-й неделе [6, 16, 25].

При этом тразодон способствует сокращению времени засыпания, увеличению длительности сна, уменьшению количества ночных пробуждений; нормализует структуру сна, т. е. оказывает максимальное и полное снотворное действие, не свойственное даже многим «классическим» препаратам-гипнотикам [5, 34]. В отличие от ТЦА, тразодон не обладает антихолинергическими и кардиотоксическими свойствами, не влияет на когнитивные функции; а в отличие от СИОЗС — не оказывает негативного влияния на сексуальную функцию. Более того, тразодон оказался эффективным инструментом коррекции сексуальных нарушений, вызванных приемом СИОЗС, что существенно расширяет рамки его применения как антидепрессанта [36].

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), тразодон включен в перечень антидепрессантов, рекомендованных для фармакотерапии депрессии при ишемической болезни сердца [4]. Также он рекомендован Национальной службой здравоохранения Великобритании (NHS) в качестве препарата выбора у пациентов пожилого и старческого возраста, которым не показаны СИОЗС, либо при неэффективности/непереносимости этих препаратов [9].

Все вышеперечисленные данные свидетельствуют о высоком уровне безопасности тразодона, в том числе и при сравнении с другими антидепрессантами. Побочные эффекты при его применении наблюдаются нечасто, обычно исчезают в течение первых недель лечения и проявляются в основном в виде повышенной седации, сонливости, утомляемости, головокружения, ортостатической гипотензии. Для тразодона не характерны нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), достаточно частые при применении СИОЗС [21]. Поэтому этот препарат можно рассматривать как один из наиболее безопасных современных антидепрессантов с хорошей переносимостью.

Противопоказания к приему тразодона минимальны и включают: индивидуальную непереносимость, алкогольную интоксикацию и интоксикацию снотворными препаратами, острый инфаркт миокарда (первые 10 дней). Важным условием эффективного и безопасного применения тразодона является правильная схема титрования дозы:

- 1–3-й день — 75–100 мг вечером;
- 4–6-й день — 150–175 мг вечером;
- 7–14-й день — 225 мг вечером;
- далее — сохранение дозы или повышение до 300 мг, из них 100 мг днем и 200 мг вечером.

Очень важно отметить целесообразность различных дозовых режимов тразодона при различных формах патологии. Так, минимальная доза 75–100 мг в сутки может применяться у пациентов с соматоформной

дисфункцией; 150 мг в сутки — в неврологической практике при постинсультной депрессии, депрессии при хронической ишемии мозга, при выраженном тревожно-депрессивном синдроме и нарушениях сна в рамках различных форм неврологической патологии; 300 мг в сутки — в психиатрической практике при большом депрессивном расстройстве с проявлениями тревоги и ажитации. Выраженные нарушения сна и/или их субъективная значимость для пациента при любой клинической форме депрессии могут являться основанием для назначения тразодона в качестве препарата выбора.

Новым шагом в усовершенствовании клинического применения тразодона стали разработка и внедрение в практику лекарственной формы с замедленным высвобождением активного вещества — тразодона XR, что позволяет при однократном приеме препарата в сутки добиться плавного, но достаточно быстрого формирования стабильной терапевтической концентрации в крови, избегая пиков и колебаний. А также минимизировать риск развития таких возможных осложнений, как ортостатическая гипотензия, головокружение и сонливость, а также обеспечить лучший комплаенс в процессе лечения.

Сегодня на фармацевтическом рынке Украины представлен оригинальный препарат тразодона — Триттико производства компании Азиенде Кимике Риуните Анжеллини Франческо (А.К.Р.А.Ф., Италия) в форме таблеток, содержащих по 75 и 150 мг тразодона и таблеток XR, содержащих 300 мг тразодона.

Это позволяет применять препарат с максимально индивидуализированной схемой лечения и оптимальной дозой в зависимости от формы и степени тяжести депрессивного расстройства, возраста пациента, наличия сопутствующей патологии и т. д. в различных областях медицины.

Выводы

В итоге можно сформулировать основные преимущества тразодона (Триттико) в клинической практике:

- 1) оригинальность и широта клинико-фармакологических эффектов (сочетание тимоаналептического, анксиолитического и гипнотического действия);
- 2) уникальное и разностороннее физиологическое влияние на сон пациентов с депрессиями, не свойственное другим антидепрессантам;
- 3) максимально быстрое проявление клинических эффектов;
- 4) возможность с помощью адекватной коррекции дозового режима управлять соотношением гипнотического, анксиолитического и антидепрессивного действия;
- 5) клиническая эффективность при различных формах депрессивных расстройств;
- 6) благоприятные характеристики безопасности;
- 7) разнообразие лекарственных и дозовых форм.

К тому же следует отметить, что появление тразодона (Триттико) существенно расширило представления о механизмах действия и клинических возможностях антидепрессантов и открыло новые возможности в борьбе с депрессиями.

На сегодняшний день указанный препарат занимает значимое место в стратегии терапии депрессивных

расстройств, позволяя тем самым существенно повысить эффективность и безопасность фармакотерапевтических вмешательств при одной из ведущих форм патологии в современной медицине.

Литература

1. Бурчинский С.Г. Проблема фармакотерапии невротических и соматизированных депрессий: критерии выбора антидепрессанта. *Здоров'я України*. 2005. № 6. С. 15.
2. Бурчинский С.Г. Постинсультная депрессия: проблема выбора препарата антидепрессанта. *Ліки України*. 2012. № 1. С. 54–58.
3. Данилов Д.С. Мультимодальные серотонинергические антидепрессанты. *Журн. Неврол. Психиатр.* 2017. Т. 117, № 9. С. 103–111.
4. Депрессия и ишемическая болезнь сердца: обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов 2018 года. *Здоров'я України*. 2019. № 1(48). С. 5.
5. Джоффер К.П., Чанг Т., Вейнд В. та ін. Тразодон при безсонні: систематичний огляд. *Здоров'я України*. 2018. № 24. С. 28–29.
6. Каспер З, Оливьери Л., ДиЛорето Г. и др. Сравнительное рандомизированное двойное слепое исследование тразодона замедленного высвобождения и пароксетина при лечении больных с большим депрессивным расстройством. *Міжнар. Неврол. Журн.* 2012. № 4. С. 67–75.
7. Марута Н.А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия). *Укр. Вісник Психоневрол.* 2001. Т. 9, вып.4. С. 79–82.
8. Муницца К. Сравнительное исследование тразодона замедленного высвобождения и сертралина при большом депрессивном расстройстве. *НейроNews*. 2012. № 5. С. 50–56.
9. Настанови щодо лікування депресії. *НейроNews*. 2019. № 1. С. 48–51.
10. Орос М.М., Луц В.В., Адамчо Н.Н. Тразодон у лікуванні депресії після інсульту. *Нов. Мед. Фарм.* 2016. № 590. С. 21–26.
11. Сиволап Ю.П. Нейротрансмиссия серотонина и возможности лечения депрессии. *Журн. Неврол. Психиатр.* 2017. Т. 117, № 11. С. 174–177.
12. Хаустова Е.А. Современная стратегия диагностики и терапии депрессии. *Ліки України*. 2012. № 9. С. 48–52.
13. Abad V.C., Guilleminault C. Sleep and psychiatry. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2005. Vol. 7. P. 291–303.
14. Arano I.P., Hatchinson B., Lowry T.M. Strategy of search a new psychotropic drugs: what's alternatives we have? *Medical Chemistry Today: New Challenges*. N.Y., Pitton&Co, 2016. P. 64–89.
15. Cusack B., Nelson A., Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology*. 1994. Vol. 114. P. 559–564.
16. Fagiolini K., Comandini A., Catena Dell'Osso M. et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012. Vol. 26. P. 1033–1049.
17. Ferrari A.J., Charbos K.J., Norman R.E. et al. The epidemiological modeling of major depressive disorder: application to the Global Burden of Disease Study. *PLoS One*. 2013. Vol. 29. P. 69637.
18. Frescka E. Trazodone — its multifunctional mechanism of action and clinical use. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2010. Vol.12. P. 477–482.
19. Fuchs E., Simon M., Schmeling B. Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21, № 1. P. S17–S20.
20. Howland R.H. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression. *Drug Safety*. 2011. Vol. 34. P. 709–731.
21. Kasper S., Olivieri L., DiLoreto G. et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21. P. 1139–1146.
22. Knight A.R., Misra A., Guirk et al. Pharmacological characterization of the agonist radioligand binding site of 5-HN2A, 5-HT2B, and 5-HT2C-receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004. Vol. 370. P. 114–123.

Полный список литературы, включающий 38 пунктов, находится в редакции.



ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг

Мультимодальний модулятор серотонінової системи¹



БАЛАНС ЕФЕКТИВНОСТІ Й БЕЗПЕКИ ПРИ ПОРУШЕННЯХ СНУ, ТРИВОЗІ ТА ДЕПРЕСІЇ²



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

Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.

Триттіко є похідним триазолопїрїдину. 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 Піноккіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія.

Р/п МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії 75 мг № UA /9939/01/01 та 150 мг № UA/9939/01/02 від 07.08.2014.

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

1. S.Stahl, University of California, San Diego, Debbi Ann Morrissette Neuroscience Education Institute «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-ERRATUM», Article in CNS spectrums - December 2014.
2. A. Fagioli et al. Rediscovering Trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs; 2012; 26: 1033-1049.
3. Eva CESHKOVA, «Чешский опыт лечения депрессии тразодоном». МНЖ № 7 (61), 2013, P. с. 161-162.
4. Ede Frecska. Trazodone — its multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropsychopharmacol Hung. 2010 Dec;12(4):477-82.
5. Saletu-Zyhlarz G.M., Abu-Bakr M.H., Anderer P. et al. Neuropsychobiology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149.
6. Kasper S. Current Medical Research and Opinion, 21 (8) 2005.
7. 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.
8. Fink H.A., MacDonald R., Rutks I.R., Wilt T.J. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2003 Sep; 92(4):441-6.
9. Lebert F. Dement Geriatr Cogn Disord. 17, 2004.

Dileo
F A R M A

04119, г. Киев,
ул. Ю. Ильенко, 83-Д, оф. 404,
тел.: (044)538-01-26,
факс: (044)538-0127


ANGELINI