АНТИДЕПРЕСАНТ ТРАЗОДОН: оцінка властивостей та застосування в клінічній практиці

Лікування депресії являє собою особливу проблему в пацієнтів літнього віку та тих, хто страждає на неврологічні захворювання, порушення сну, ажитацію або зловживання психоактивними речовинами. Завдяки своєму багатофункціональному профілю та різноманітним лікарським формам антидепресант тразодон з успіхом застосовують для лікування депресії. До вашої уваги представлено огляд статті A. Cuomo et al. «Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use» видання *Journal of Gerontology and Geriatrics* (Online First 2021; Mar 31), присвяченої аналізу даних про застосування тразодону в клінічній практиці.

Тразодон призначений для лікування депресії та ефективно зменшує більшість її проявів (Golden et al., 2009; Stahl, 2009; Fagiolini et al., 2013). Своєрідний багатофункціональний фармакологічний профіль тразодону пояснює його ефективність у лікуванні великого депресивного розладу (ВДР) — гетерогенного стану, що часто супроводжується тривогою, безсонням, збудженням, нервозністю або дратівливістю (Fagiolini et al., 2013; Bossini et al., 2015; Goracci et al., 2016).

Дослідження ефективності окремих антидепресантів для поліпшення симптомів за певних фенотипових профілів засвідчили, що вибір препарату, оптимального для згаданого кластера, є персоналізованим підходом до лікування депресії (Chekroud et al., 2017). У цьому контексті тразодон може бути препаратом для ефективного лікування геріатричних пацієнтів.

Як відомо, особи похилого віку мають високий ризик розвитку депресії. У пацієнтів з одним або кількома хронічними захворюваннями або інвалідизувальними станами фармакотерапія може спричиняти вторинну депресію. Крім того, депресія може посилити ознаки хронічної хвороби і, навпаки, сама може посилитися через хронічне захворювання (наприклад, ішемічна хвороба серця та депресія, які реципрокно погіршують перебіг одна одної).

Симптоми депресії в осіб похилого віку відрізняються від таких у молодих людей, оскільки у них можуть переважати порушення сну та ажитація. Інші симптоми, якот сплутаність свідомості або порушення уваги, можуть бути неправильно інтерпретовані як неврологічні розлади (наприклад, хвороба Альцгеймера).

Зокрема, серед пацієнтів із такими неврологічними станами, як епілепсія, інсульт, хвороба Паркінсона тощо, поширеність вторинної депресії є високою. Їм також притаманні розлади сну, втома, погана концентрація уваги або порушення апетиту. Антидепресивна терапія може поліпшувати стан, якість життя та загальну виживаність пацієнтів із неврологічними розладами (Bassiony, 2009).

Мета огляду A. Cuomo et al. — узагальнити фармакологічні властивості тразодону при його застосуванні в осіб літнього віку та пацієнтів із супутніми неврологічними захворюваннями, а також дослідити ефективність препарату щодо таких специфічних симптомів, як порушення сну, тривога, ажитація та зловживання психоактивними речовинами. Крім того, огляд містить опис двох клінічних випадків.

Фармакологічні властивості тразодону

Фармакодинаміка препарату

Тразодон є антагоністом рецепторів серотоніну та інгібітором зворотного захоплення серотоніну (SARI) завдяки своєму профілю афінності до транспортера зворотного захоплення серотоніну (SERT) та рецепторів серотоніну (Fagiolini et al., 2012; Khouzam, 2017).

Він діє як потужний антагоніст рецепторів 5-HT2A та 5-HT2B, антагоніст рецепторів 5-HT1D, 5-HT2C, a1A, a2C H1 із помірною спорідненістю, частковий агоніст 5-HT1A рецепторів та інгібітор SERT.

У терапевтичній дозі тразодон не виявляє активності щодо мускаринових холінергічних рецепторів, дофамінових рецепторів і дофамінових або норадреналінових транспортерів. Подібно до інших антидепресантів, він інгібує зворотне захоплення серотоніну (Liu et al., 2017). Багатоцільовий профіль тразодону забезпечує такі клінічні переваги:

1. За даними доклінічних досліджень, часткова агоністична активність рецептора 5-HT1A може полегшувати десенсибілізацію рецепторів 5-HT1A в серотонінергічних

проєкційних нейронах дорсального ядра шва, забезпечуючи швидку антидепресивну дію, а також сприяти анксіолітичній активності тразодону (Odagaki et al., 2005; Montalbano et al., 2019).

2. Блокада рецепторів 5-HT2A та 5-HT2C може зменшувати частоту статевих дисфункцій, часто спричинюваних серотонінергічними препаратами (Serretti and Chiesa, 2009).

3. Антагонізм щодо рецепторів 5-HT2A, α1A та H1 зумовлює седативні та снодійні властивості (Camargos et al., 2014; Settimo and Taylor, 2018). Завдяки антагонізму щодо рецепторів 5-HT2 тразодон може зменшувати прояви зниженого статевого потягу та пов'язаної з антидепресантами статевої дисфункції (Pyke, 2018; Chokka and Hankey, 2018; Cuomo et al., 2019).

4. Помірна спорідненість до рецепторів 5-HT2C та H1 може зменшувати ризик збільшення маси тіла.

Фармакокінетика

Нині на ринках Європейського Союзу або США доступні принаймні п'ять різних фармацевтичних препаратів тразодону:

1) розчин для внутрішньовенного або внутрішньом'язового застосування;
2) таблетки з негайним вивільненням (IR);
3) пероральні краплі;
4) таблетки з пролонгованим вивільненням (PR);
5) таблетки з контрольованим вивільненням (ER).

Тразодон інтенсивно метаболізується CYP-450 3A4. Понад 99 % біодоступного тразодону перетворюється за допомогою окисного розщеплення на метахлорфенілпіперазин (mCPP), активний метаболіт, який надалі метаболізується CYP2D6 (Rotzinger et al., 1998).

Концентрація mCPP *in vivo* коливається в межах 1–20 % від вмісту вихідного препарату, тож його внесок у загальну клінічну активність незрозумілий (EMCDDA, 2016). Зокрема, продемонстровано зв'язування 90–95 % тразодону з білками сироватки (вільна фракція в крові — 5–10 %). Елімінація здійснюється переважно нирками. Фармакокінетика тразодону наближається до двокомпонентної моделі розподілу (Settimo and Taylor, 2018).

Так, завдяки гідрофобним властивостям сполука легко зв'язується із жировими тканинами та проникає крізь клітинні мембрани (Schmitt, 2008).

Біодоступність тразодону за перорального введення здебільшого залежить від їжі. Максимальна концентрація збільшується на 86 % при вживанні препарату під час їди (FDA, 2010).

Дозування препарату

Загальні рекомендації

Відповідно до рекомендацій Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), початкова доза тразодону має становити 75–100 мг/добу одноразово перед сном.

Дозування слід коригувати, відповідно до клінічних реакцій, до 300 мг/добу, розділивши на два прийоми протягом дня. Плато концентрації досягається приблизно впродовж двох днів. Рекомендована початкова доза форми з контрольованим вивільненням становить 150 мг раз на день для дорослих.

У разі потреби дозування препарату можна збільшувати на 75 мг/добу що три дні; максимальна добова доза не має перевищувати 300 мг (FDA, 2015).

Лікарські форми

Наявність різних форм тразодону забезпечує його ефективність за широкого спектра клінічних сценаріїв. Наприклад, таблетки з негайним вивільненням або краплі дають змогу досягти максимального рівня препарату в крові приблизно за годину, забезпечуючи швидку дію за таких симптомів, як безсоння (Cuomo et al., 2019).

Порівняно короткий період напіввиведення (6 год) зменшує ризик ранкової сонливості. Таблетки з пролонгованим вивільненням мають плівкове покриття, яке забезпечує повільне вивільнення в кров.

Форма з контрольованим вивільненням забезпечує ще поступовіше і безперервне надходження препарату до крові. Це дає змогу застосовувати ліки раз на день, що сприяє поліпшенню комплаєнсу, переносимості та уникненню коливань вмісту діючої речовини в крові (Fagiolini et al., 2020).

Розлади, за яких тразодон діє цілеспрямовано

Депресія у літніх пацієнтів

Тразодон є клінічно корисним для пацієнтів літнього віку, зокрема осіб з ажитованою поведінкою, завдяки специфічній анксіолітичній дії, ефекту нормалізації сну, безпечності та хорошій переносимості (Osváth, 2013).

Рекомендовано починати лікування з дуже низької дози, зазвичай не більше 25–50 мг/день за приймання форми з негайним вивільненням, або з 50–100 мг у разі застосування форм із пролонгованим/контрольованим вивільненням.

Слід брати до уваги, що в літніх пацієнтів метаболізм CYP3A4 у печінці суттєво не погіршується, тоді як знижений нирковий кліренс може спричиняти підвищення концентрації тразодону в крові (Shi and Klotz, 2011).

При лікуванні пацієнтів літнього віку препарат із контрольованим вивільненням для застосування раз на добу може бути найкращим вибором для швидкого досягнення терапевтичних доз за мінімізації ознак ортостатичної гіпотензії.

Рідка форма може бути кращою в разі дисфагії або інших труднощів із введенням. Якщо необхідні незначні зміни дозування, як зазначають автори, краще віддавати перевагу краплям. Швидкий піковий ефект форм із негайним вивільненням (краплі або таблетки) забезпечує лікування безсоння.

A. Cuomo et al. зауважують, що переважно стан пацієнтів літнього віку з депресією поліпшується при застосуванні доз до 100 мг/добу. До того ж подвійна дія тразодону на тривогу та депресію особливо корисна, оскільки допомагає зменшити приймання бензодіазепінів, ризиковане для пацієнтів літнього віку.

Депресія із супутніми неврологічними захворюваннями

Пацієнти літнього віку з депресією можуть також мати високий ризик деменції та когнітивних порушень, для

яких депресія є чинником ризику або раннім предиктором (Ganguli, 2009).

Терапія тразодоном зменшує ознаки тривоги/депресії, пов'язані з підкірковими деменціями, паркінсонізмом, порушенням руху/поведінки; а також може бути ефективною у пацієнтів із хворобою Альцгеймера (зокрема, чинить вплив на поведінкові симптоми) та лобово-скроневої деменції (Lebert et al., 2004; Lypez-Pousa et al., 2008).

Препарат може мати нейропротективний ефект, пригнічуючи реакцію на незгорнуті протеїни кінази ендоплазматичного ретикулуму підшлункової залози та еукаріотичного фактора ініціації-2a (PERK/EIF-2a) (Halliday et al., 2017).

Стійка активація цього шляху, асоційованого з хворобою Альцгеймера, лобово-скроневою деменцією та іншими нейродегенеративними розладами, для яких характерне порушення формування третинної структури білків, спричиняє репресію трансляції з подальшою нейродегенерацією (Nijholt et al., 2013; Stutzbach et al., 2013).

Така унікальна властивість тразодону свідчить, що він може бути особливо цінним для лікування депресії, асоційованої з безсонням, у пацієнтів із хронічними нейродегенеративними розладами, особливо на ранніх фазах нейродегенерації.

Наприклад, за нейродегенеративних розладів тразодон діє як можливий нейропротектор, оскільки сприяє секреції нейротрофічних факторів культивованими астроцитами людини (Daniele et al., 2019).

Відсутність антихолінергічних ефектів тразодону є ще однією перевагою при лікуванні депресії, пов'язаної з хворобою Альцгеймера.

Застосування трициклічних антидепресантів та деяких антипсихотичних засобів при хворобі Альцгеймера серйозно обмежене антихолінергічною активністю цих препаратів, яка може ще більше погіршити когнітивну функцію (Coupland et al., 2019).

Натомість повідомлялося, що лікування тразодоном уповільнює зниження когнітивних здатностей у пацієнтів із хворобою Альцгеймера (La et al., 2019).

Депресія з порушенням сну

Етіологія первинного безсоння зазвичай невідома, а вторинне, як правило, спричинене психічними/фізичними розладами або зовнішніми факторами.

До того ж доведено ефективність застосування тразодону в лікуванні як первинного, так і вторинного безсоння (Jaffer et al., 2019).

Як уже повідомлялося, застосування тразодону поліпшує сон, зокрема:

- збільшує його загальну тривалість;
- подовжує дельта-сон;
- зменшує кількість нічних пробуджень як у здорових осіб, так і в пацієнтів із депресією та безсонням (Camargos et al., 2011; Burke et al., 2019).

A.J. Roth et al. (2011) зазначали, що застосування 50 мг тразодону поліпшує фазу дельта-сну протягом тижня, тоді як позитивний ефект дози 100 мг був помітний уже за 1–2 дні.

Депресія з коморбідними захворюваннями

Ажитація та поведінкові розлади

Пацієнти з депресією можуть виявляти словесну або фізичну агресію, особливо за наявності симптомів тривоги, епізодів депресії зі змішаними ознаками або коморбідної деменції (Verdolini et al., 2017).

І навпаки, серед пацієнтів літнього віку з деменцією, які виявляють фізичну або словесну агресію, поширеність депресії є вищою (Menon et al., 2001).

Тразодон у низьких дозуваннях (50–75 мг/добу) пригнічує агресивність, імовірно, завдяки поєднанню серотонінергічної антидепресивної активності та блокади гістамінових H1-рецепторів (Saletu-Zyhlarz et al., 2003).

Натомість інші препарати, що застосовуються для лікування агресивної поведінки, пов'язаної з депресією (наприклад, бензодіазепіни), можуть спричиняти падіння, звикання, фізичну залежність та порушення когнітивної функції. До того ж пацієнти після інсульту часто мають симптоми депресії з емоційними та поведінковими змінами, як-от гнів, ворожість та імпульсивність (Kim, 2016).

Як відомо, сприятливий ефект тразодону продемонстровано в дозуванні 300 мг/добу за постінсультної депресії (Raffaele et al., 1996). Зокрема, на доклінічних результатах базується гіпотеза про здатність тразодону стримувати ознаки L-дигідроксифенілаланин-індукованої дискінезії та подібної до психозу поведінки при хворобі Паркінсона (Hamadjida et al., 2018).

Призначення тразодону, як зазначають дослідники, також полегшувало стан пацієнтів із біполярним афективним розладом за психомоторного збудження (Ballerio et al., 2018).

Доведено ефективність тразодону в пацієнтів з ажитацією та акатизією, спричиненою антипсихотиками (Stryjer et al., 2010; Glass et al., 2020).

Депресія і тривожність

Підтверджено також ефективність тразодону щодо поліпшення якості сну в пацієнтів із генералізованим тривожним і посттравматичним стресовим розладами, що може бути особливо корисним для осіб групи ризику зловживання бензодіазепінами (Gale, 2002; Maher et al., 2006).

Депресія та порушення сну через зловживання психоактивними речовинами

Синдром дефіциту винагороди, який охоплює як дисфоричні, так і депресивні симптоми, може розвинутися після детоксикації від кокаїну. Наприклад, терапія тразодоном із контрольованим вивільненням може зменшувати потяг до наркотиків та прояви психологічних симптомів (Maremmani et al., 2019).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні контрольованому плацебо тразодон у низьких дозуваннях поліпшував якість сну під час відмови від алкоголю (Friedmann et al., 2008).

Безпека та переносимість

Тразодон добре переноситься у пацієнтів із ВДР (Cuomo et al., 2019). Найпоширенішими побічними ефектами (частота > 5 %) є сонливість/седація, запаморочення, закреп, погіршення зору.

Інші відносно поширені побічні ефекти включають ортостатичну гіпотензію (може бути тяжчою

за приймання антигіпертензивного засобу) та головний біль (Schatzberg et al., 2019).

Як зазначають дослідники, у геріатричній популяції може збільшуватися частота падінь. Пріапізм є рідкісним побічним ефектом, імовірно, спричинюваним блокадою α-адренергічних рецепторів (Kaplan and Sadock, 2018).

Протипоказання та застереження

Тразодон не слід застосовувати у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази. Наприклад, потрібна обережність за одночасного застосування тразодону з препаратами, що підвищують рівень серотоніну, зважаючи на потенційний ризик розвитку серотонінового синдрому (Shin and Saadabadi, 2020).

Крім того, необхідно уникати застосування тразодону пацієнтам із печінковою недостатністю, інтоксикацією алкоголем чи снодійними засобами, інфарктом міокарда (Carvalhana et al., 2017).

Клінічний випадок 1

Депресія у пацієнтки з неврологічним розладом

У 51-річної жінки, розлученої, без дітей, діагностовано розсіяний склероз. Через втрату роботи в неї розвинувся пригнічений настрій, проблеми зі сном, апатія, труднощі з виконанням повсякденних справ і підвищений апетит.

Вона також скаржилася на тривогу, погіршення здоров'я, неспокій, м'язову напругу, погану концентрацію уваги та втому. Лікар первинної ланки призначив клоназепам, дозування якого вона поступово збільшувала до 8 мг/добу без консультації зі спеціалістом.

Через 2 роки її госпіталізували у зв'язку з пригніченим настроєм, сильною тривогою, поганою концентрацією уваги та пам'яттю, підвищеним апетитом і думками про самогубство. Пацієнтці призначили тразодон контрольованого вивільнення в дозуванні 150 мг раз на добу перед сном. Дозування клоназепаму поступово знижували до 6 мг на 1-й день, 4 мг на 2-й день, 3 мг на 3 і 4-й дні, 2 мг на 6 і 7-й дні та 1 мг на 8-й і 9-й дні з подальшим припиненням приймання. Під час госпіталізації пацієнтка також отримувала інтенсивну психотерапію. Через 3 дні дозу тразодону збільшили до 225 мг/добу, а ще через 3 дні — до 300 мг/добу. Настрій та когнітивні функцій пацієнтки поступово поліпшувалися, тривожність зменшувалася. Додатково вона отримувала кветіапін із пролонгованим вивільненням для поліпшення настрою та зменшення занепокоєння, дозування якого поступово збільшували із 50 до 200 мг/добу, раз уранці.

За два тижні після виписки з лікарні пацієнтка скаржилася на помірну денну сонливість, яка зменшилася після припинення застосування кветіапіну. Вона продовжувала приймати тразодон по 300 мг увечері, повідомляючи про ефективні результати.

Клінічний випадок 2

Депресія у геріатричного пацієнта з когнітивними порушеннями

У 75-річної жінки, вдови з трьома синами, спостерігався помірний дефіцит уваги та труднощі з плануванням дій, абстрагуванням думок, пошуком слів та імен для загальновживаних предметів.

Упродовж наступних двох років її стан значно погіршився: було зафіксовано втрату пам'яті, труднощі з розпізнаванням знайомих людей і місць, дезорієнтацію, неможливість отримувати нову інформацію та поступову схильність до нехтування гігієною та харчуванням.

Пацієнтку спрямували до пансіонату, де вона отримувала належну допомогу. Згодом у неї розвинулися апатія, втрата інтересу до оточення, безсоння, занепокоєння, пригнічений настрій, напади плаксивості та песимістичні думки. Крім того, вона відмовлялася вставати з ліжка, не бажала їсти. Після ретельного оцінювання стану в пацієнтки діагностували депресію з коморбідним когнітивним порушенням. Їй призначили мемантин у дозуванні 10 мг/добу.

А пізніше до схеми лікування додали тразодон контрольованого вивільнення, половину таблетки 150 мг для приймання ввечері.

Через три дні ознаки безсоння та занепокоєння зменшилися, про побічні ефекти не повідомлялося. Пацієнтка знову почала вживати їжу. Дозування тразодону збільшили до 1 таблетки ввечері, фіксуючи при цьому прогресивне виразне поліпшення сну й апетиту, зменшення тривоги, покращення настрою, розширення кола інтересів.

Орієнтовно після п'яти тижнів лікування тразодоном у пацієнтки повністю зникли симптоми депресії.

Висновки

Підсумовуючи, автори наголошують на тому, що ВДР є значущим викликом для охорони здоров'я та провідною причиною інвалідності у всьому світі. Складність та неоднорідність цього стану завжди були предметом дискусій клініцистів.

Нині докладено багато зусиль для виявлення антидепресантів і персоналізованих препаратів для зменшення ознак депресії відповідно до різних профілів пацієнтів. Зокрема, накопичено значну кількість даних, які свідчать, що терапія тразодоном є ефективною для певних груп пацієнтів із депресією, наприклад осіб літнього віку та тих, хто страждає на неврологічні захворювання, порушення сну, ажитацію або зловживання психоактивними речовинами.

Ефективність, безпеку та переносимість тразодону доведено в багатьох дослідженнях. Різні лікарські форми препарату дають змогу персоналізувати лікування, діючи водночас на специфічні симптоми, пов'язані з ВДР, як-от безсоння, тривога, збудження або нервозність. Продемонстровано хороший профіль переносимості тразодону з низьким ризиком збільшення маси тіла, сексуальної дисфункції та антихолінергічних ефектів.

Інгібування препаратом шляху PERK/EIF-2a дає підстави вважати, що тразодон чинить потенційну нейропротекторну дію при хронічних нейродегенеративних розладах із порушенням формування третинної структури білків, як-от хвороба Альцгеймера, за якої коморбідна депресія ускладнює ведення пацієнтів.

Підготувала ***Наталія Купко***

ТРИТТІКО

Тразодону гідрохлорід 75 мг, 150 мг, 300 мг

Мультимодальний модулятор серотонінової системи[1]

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРОФЕСІЙНОГО ТА ОСОБИСТОГО ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕПРЕСІЄЮ, ТРИВОГОЮ ТА БЕЗСОННЯМ[2]

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

Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.

Триттіко є похідним тріазолопіридину. 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 ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

Виробник лікарського засобу: Азієнде Кіміко Ріуніте Анжеліні Франческо — А.К.Р.А.Ф. — С.п.А., Віа Веккіо Дел Пінокіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія.

Р/п МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019 №1194.

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

1. 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. Fagiolini et al. «Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice» Riv Psichiatr 2019; 54(4): 137-149.
3. Sheehan D.V., Croft H.A., Gossen E.R. et al. Extendedrelease Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebocontrolled Study // Psychiatry (Edgmont). — 2009. —6. — 20-33.
4. Depression Management Guidelines. NHS. Version 6 .August 2017.
5. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. —V. 50(11). — P. 884-895.
6. Saletu-Zyhlarz G.M., Abu-Bakr M.H., Anderer P.et al., Neuropsychobiology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149.
7. Gałecki P., Florkowski A. Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunctions // Pol. Merkur. Lekarski. 2010; 29(169): 66-9.
8. Ede Frecska. Trazodone–its multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropsychopharmacol Hung. 2010 Dec;12(4):477-82.
9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триттіко.

DileO FARMA

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

dileo-farma.com.ua

ANGELINI