

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ТРИТТИКО (ТРАЗОДОН) И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Н. Я. Оруджев, Д. А. Иоанниди

**Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии,
психиатрии-наркологии ФУВ**

Согласно современным данным депрессия является одним из наиболее распространенных заболеваний, приводящих к нетрудоспособности и ранней смертности. Так, по данным ВОЗ, по состоянию на сегодня, депрессия занимает лидирующую позицию среди всех групп заболеваний по индексу YLD (Years Lived with Disability, количество лет, прожитых с нетрудоспособностью) и 4-е место по индексу DALY (Disability Adjusted Life Years, сумма потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности). Ожидается, что к 2020 г. группа депрессивных расстройств выйдет на 2-е место по индексу DALY [3]. В связи с этим разработка эффективных методов лечения депрессии является одной из наиболее приоритетных задач современной медицины. В последние десятилетия отмечается рост числа депрессивных расстройств как в популяции в целом, так и среди больных, проходящих лечение в психиатрических учреждениях. Депрессивные расстройства относятся к самым часто встречающимся формам психической патологии, уступая по распространенности лишь астении [7]. Проблему лечения депрессии усугубляет низкий процент первичных обращений по поводу данного заболевания – 4,7 %, а также тот факт, что даже своевременно назначенная фармакотерапия не всегда эффективна.

Медикаментозное лечение депрессий проводится, как правило, с помощью антидепрессантов. Препараты этого класса нормализуют патологически измененный аффект, а также уменьшают обусловленные депрессией идеомоторные и соматовегетативные нарушения. Некоторые из них обладают се-

дативными и гипнотическими свойствами. Сложный генез тревожно-депрессивных расстройств часто требует комбинирования психотерапии и психофармакотерапии [2].

При рассмотрении клинических показаний к применению антидепрессантов следует помнить об особенностях действия и специфических свойствах отдельных фармакологических групп. Так, большинство трициклических антидепрессантов (амитриптилин, нортриптилин, имипрамин, кломипрамин, дибензепин и др.) обладают универсальной активностью (воздействие на широкий спектр депрессий). Среди существующих клинико-терапевтических концепций выделяется концепция «идеального» антидепрессанта. Эта концепция в отличие от традиционных, позволяющих оценить исключительно психотропную активность препарата (концепции симптомов-мишеней, валентности и спектра психотропных средств), расширяет возможности выбора терапии с учетом не только собственно антидепрессивного действия. К свойствам «идеального» антидепрессанта относятся простота схемы лечения, безопасность дозирования, отсутствие способности вызывать лекарственную зависимость и/или синдром отмены, не позволяющие прекратить терапию даже по достижении полного лечебного эффекта.

Выбор препарата для комплексной терапии тревожно-депрессивных расстройств падает на новое поколение антидепрессантов, обладающее более высокой безопасностью применения (отсутствие холинолитических и сердечно-сосудистых осложнений) и большей селективностью действия на нейромедиаторные системы, дает возможность активного

лечения депрессивных состояний, при которых трициклические антидепрессанты замедляют или даже препятствуют более быстрой редукции симптоматики. Одним из таких препаратов является тразодон – препарат сложной бициклической структуры; производное триазолопиперидина. Помимо преимущественной блокады обратного захвата серотонина препарат обладает отчетливыми альфаадреноблокирующими, антисеротониновыми и некоторыми антигистаминными свойствами, лишен холинолитического действия и имеет короткий период полураспада (5–10 часов). Тразодон – антидепрессант, который принадлежит к группе антагонистов и ингибиторов обратного захвата серотонина (5-НТ), мультифункциональный психофармакологический препарат с уникальным рецепторным профилем. По своему фармакологическому действию влияние тразодона на рецепторы серотонина более выражено, чем влияние на ингибирование обратного захвата. На 5-НТ_{2а}-рецепторы он влияет как антагонист, на 5-НТ_{1А}-рецепторы – как частичный агонист, а также он блокирует альфа-1-адренорецепторы. Тразодон имеет более низкую аффинность к 5-НТ_{2с} и альфа-2-адренергическим рецепторам. Его способность ингибирования обратного захвата серотонина значительно ниже, чем у флуоксетина [4].

Тразодон был создан в Италии, в научно-исследовательской лаборатории «Анджелини Ресетч Лаборатори», в конце 60-х гг. прошлого столетия (Silvestrini и др., 1968) и по своим свойствам считается антидепрессантом комплексного действия, что до сих пор являлось несвойственным для препаратов данной группы. Если посмотреть на тразодон с точки зрения того, как давно он был создан и впервые появился на фармацевтическом рынке, то его, казалось бы, нельзя назвать современным лекарственным средством [4].

Тем не менее недавно обнаруженные его фармакологические свойства и факт устойчивости спроса на этот препарат ставят его в ряд антидепрессантов, которые соответствуют самым современным требованиям. Любо-

пытным является тот факт, что 40 лет назад, работая над созданием абсолютно нового антидепрессанта, группа ученых, возглавляемая Silvestrini, руководствовалась гипотезой о существовании так называемой умственной боли, которая якобы возникает в состоянии депрессии. При этом было сделано предположение, что основные механизмы возникновения депрессии как формы проявления страдания или умственного расстройства аналогичны механизмам возникновения физической боли и связанных с ней [5].

Таким образом, тот или иной фармацевтический препарат, предназначенный для повышения болевого порога, каким, например, является тразодон, может оказывать и антидепрессантное действие. И хотя безапелляционность этой гипотезы в наши дни уже вызывает сомнение, работа, проведенная учеными, увенчалась созданием такого антидепрессанта, который и сегодня не имеет равных по своим параметрам. Хотя это и не было известно в момент создания тразодона, его антидепрессантная активность, основанная на угнетении обратного захвата серотонина, его эффекты агониста и антагониста серотониновых рецепторов позволяют считать данный препарат предшественником современных мультифункциональных антидепрессантов.

Тразодон стал моделью для создания ряда новых химических соединений, послуживших основой для производства последующих поколений антидепрессантных препаратов. В спектре психотропной активности преобладают седативный, анксиолитический и, в меньшей степени, антифобический эффекты, умеренное тимоаналептическое действие. Применяется при легких и умеренно выраженных тревожных депрессиях различного происхождения (эндогенные, невротические, реактивные, соматогенные), а также при дисфорических состояниях органического генеза, в том числе при деменции [1]. Препарат хорошо зарекомендовал себя при маскированных (соматизированных) депрессиях, психосоматических заболеваниях и

других психических расстройствах, встречающихся в общемедицинской практике.

В настоящее время известно более чем 14 подтипов рецепторов серотонина (Stahl, 2008). Теоретически СИОЗС способны воздействовать на все эти рецепторы. Однако все больше исследований доказывают, что степень их влияния на 5-HT_{1A}-рецепторы определяет терапевтический (антидепрессивный и анксиолитический) эффект. Воздействие на другие серотониновые рецепторы вызывает побочные эффекты СИОЗС. Так, активация 5-HT_{2A}-рецепторов усиливает у пациента ощущение тревоги, а их блокирование способствует сохранению терапевтического эффекта (Celada и соавт., 2004). В благоприятных случаях 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторы теряют чувствительность, одновременно происходит ослабление побочных эффектов. В случае использования тразодона эффект блокады 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} позволяет нивелировать побочное действие СИОЗС. Таким образом, при использовании тразодона ингибирование обратного захвата серотонина, наблюдаемое в пределах антидепрессивной дозы, не связано с увеличением массы тела, сексуальной дисфункцией и повышением тревожного возбуждения. Многолетняя клиническая практика показала, что применение СИОЗС в сочетании с тразодона приводит к потенцированию антидепрессивного действия и устранению побочных эффектов, свойственных СИОЗС.

До настоящего времени наиболее распространенной областью применения тразодона остается лечение глубокой (преимущественно униполярной) депрессии. В этом случае его назначают в дозах от 150 до 600 мг. Недавно были опубликованы результаты нескольких плацебо-контролируемых сравнительных исследований лечения униполярной депрессии с применением тразодона в виде лекарственной формы с постоянным высвобождением препарата. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Sheehan и соавт. (2009) продемонстрировали эффективность применения тразодона

при упомянутом расстройстве в дозе 150–375 мг в виде лекарственной формы с постоянным высвобождением препарата. Kasper и соавт. (2005) сравнили эффект от применения 20–40 мг пароксетина, а Munizza и соавт. (2006) – 50–100 мг сертралина с эффектом, полученным при использовании 150–450 мг тразодона в виде лекарственной формы пролонгированного действия. Относительно общей картины ремиссии заболевания большой разницы между сравниваемыми препаратами не обнаружено, но в обоих исследованиях подтвердили, что тритико обладает более высокой эффективностью при лечении депрессии с нарушениями сна в случае использования шкалы оценки депрессии Гамильтона. Побочные эффекты были слабовыраженными, а периодичность их проявления была близка к наблюдаемой при применении СИОЗС.

Применение тразодона способствует увеличению общей продолжительности сна за счет уменьшения количества случаев пробуждения ночью и сокращения длительности фазы быстрого сна. В определенной степени этот препарат смягчает воздействие фазы быстрого сна на психику человека, ослабляя таким образом фактор, являющийся одной из наиболее распространенных причин возникновения депрессии. В отличие от трициклических антидепрессантов тразодон не укорачивает спокойную, четвертую фазу сна. Таким образом, ввиду своих благоприятных седативного и снотворного эффектов, которыми не обладают бензодиазепины, этот препарат может использоваться при лечении состояния повышенной тревоги, которое сопровождается бессонницей, вызываемой депрессивным расстройством. Принимая во внимание характер воздействия тразодона на сон, этот препарат применяют также при лечении бессонницы недепрессивного происхождения, которая чаще всего наблюдается у пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью, особенно в случаях их predisposedности к злоупотреблению бензодиазепинами или бензодиазепиноподобными снотворными препаратами. Тразодон также

можно использовать для лечения нарушения сна в посттравматический период. Обычная доза тразодона при его применении в качестве снотворного препарата составляет от 25 до 150 мг. Этот препарат назначают при лечении состояний возбуждения у пациентов с деменцией. В данном случае его доза составляет от 50 до 150 мг. Тразодон также эффективен для уменьшения стресса и тревоги, связанных с состоянием общего беспокойства, в дозе более 250 мг. Кроме того, триттико усиливает эректильную функцию. В суточной дозе, составляющей 150–200 мг, препарат способствует увеличению размера мужского полового органа в состоянии эрекции и продлению времени сохранения этого состояния. После появления на рынке ингибиторов фосфодиэстеразы количество случаев использования тразодона с этой целью существенно уменьшилось [4].

Эффективность тразодона в отношении тревожных расстройств изучалась в работе К. Rickels и соавторов (1993) [6].

В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании проводилось сравнение тразодона с имипрамином и диазепамом. Средняя суточная доза составила 143, 255 и 26 мг соответственно. В исследование включили больных с генерализованным тревожным расстройством, которые набрали как минимум 18 баллов по шкале Гамильтона для оценки тревоги. Согласно результатам, начиная с 3-й недели анксиолитическая эффективность тразодона и имипрамина была сравнима с таковой у диазепама. При этом такие симптомы, как напряжение и беспокойство, лучше контролировались антидепрессантами. Существенное улучшение исследователи отметили у 73 % пациентов из группы, которая получала имипрамин, у 69 % – из группы, которая принимала тразодон, и у 66 % – диазепам. Улучшение в группе плацебо зарегистрировали лишь у 47 % обследуемых. Среди пациентов, принимающих антидепрессанты, побочные эффекты встречались несколько чаще, чем в группе диазепама, однако частота воз-

никновения побочных эффектов, связанных с нарушением внимания, была одинаковой среди всех групп [5].

Использование тразодона не связано с возникновением каких-либо побочных эффектов антихолинергического свойства, но в отдельных случаях может вызывать проблемы со зрением, задержку мочи и запор. В отличие от большинства антидепрессантов этот препарат не приводит к прибавке в весе.

Редко сообщалось об аритмогенном эффекте тразодона у пациентов с заболеваниями сердца. Также редко наблюдали случаи нейтропении. Риск возникновения эпилептических припадков, вызванных применением тразодона, незначителен. Следует с осторожностью использовать тразодон у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью. Препарат противопоказан в период беременности и кормления грудью.

Тразодон является фармацевтическим препаратом, который не только относится к группе SARI, но и представляет собой особый препарат даже внутри своей группы благодаря многофункциональным эффектам, проявляющимся через оптимальный рецепторный спектр. В психофармакологии при общем подходе к терапии может наблюдаться изменение предпочтения от молекул с «чистым», четко ограниченным рецепторным профилем в сторону препаратов с более широким диапазоном действия. В этом отношении тразодон напоминает антипсихотик клозапин, терапевтический эффект которого также связан с комплексным рецепторным профилем. Это послужило причиной того, что данный препарат стал эталоном для дальнейшего развития нейрорептиков. Применение тразодона способствует сокращению сроков лечения, более благоприятному и убедительному катарезу больных, стойкому и полному эффекту и сохранению полноценного социального функционирования пациентов с СДР. В отличие от трициклических антидепрессантов и многих современных препаратов анксиолитиков, тразодон не нарушает сексуальные функции и не приводит к прибавке веса [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аведисова А. С.* Терапия расстройства сна: современные подходы к назначению гипнотиков / А. С. Аведисова. – М.: Мед. информ. агентство, 2003.
2. *Пинчук И. Я.* Распространенность психических расстройств в Украине / И. Я. Пинчук // Журнал АМН Украины. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 168–176.
3. *Полторак С. В.* Тразодон в комплексной терапии тревожно-депрессивных расстройств / С. В. Полторак, В.А. Михайлов, А.Ю. Поляков. – С. 74–81.
4. *Фрешска Э.* Многофункциональный механизм действия тразодона и область его клинического применения / Э. Фрешска // Вестник Ассоциации психиатров Украины. – 2013. – № 1.
5. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam / *K. Rickels [et al.]* // Arch. gen. psychiatry. – 1993. – Vol. 50 (11). – P. 884–895
6. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder / *K. Rickels [et al.]* // Archives of General Psychiatry. – 1993. – № 50. – P. 884–895.
7. *Costa e Silva J. A.*, 1993; *Blazer D. G. et al.*, 1994; *Wittchen H. U. et al.*, 1994; *Ustun B. T., Sartorius N.*, 1995; *Kessler R. C. et al.*, 2003, 1994.
8. *Silvestrini, N.* Mood effects on autonomic activity in mood regulation / *N. Silvestrini, G. H. Gendolla* // Psychophysiology. – 2007. – Vol. 44, № 4. – P. 650–659.