

Тразодон у разі пов'язаного з COVID-19 СІЗЗС-резистентного посттравматичного стресового розладу в медичних працівників: два клінічні випадки

Коронавірусна хвороба (COVID-19) стала потужним чинником стресу для всього населення світу через кілька провідних причин, як-от карантин, страх перед зараженням, смертю й іншими травматичними подіями (Giallonardo V. et al., 2020; Adiukwu F. et al., 2020). Однак медичні працівники заплатили чи не найвищу ціну протягом цієї пандемії з погляду летальності, захворюваності та психологічного добробуту (Horesh D. et al., 2020). Дослідження показують, що ця популяція має підвищений ризик розвитку тяжкого посттравматичного стресового розладу – ПТСР (Haghgoshayie E. et al., 2020; Haghgoshayie E., 2004). Рання діагностика та своєчасне лікування ПТСР у медичних працівників може відновити їхнє задовільне самопочуття та суттєво вплинути на функціонування медичних служб, зменшити вигорання, скоротити кількість днів, вимушено проведених поза роботою, покращити особистісні й командні можливості та якість роботи.

Далі представлено переклад огляду двох клінічних випадків медпрацівників, безпосередньо залучених до лікування пацієнтів із COVID-19, зі стійким до селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) ПТСР, який було подолано за допомогою додавання до основної терапії тразодону з пролонгованим вивільненням (Триттіко).

У кількох дослідженнях показано, що медичні працівники мають високий ризик розвитку ПТСР, порушення адаптації й інших розладів, пов'язаних із травмою (Raudenská J. et al., 2019; Carmassi C. et al., 2020; Haghgoshayie E. et al., 2020; Haghgoshayie E., 2004).

ПТСР є тяжким психічним розладом (Kishimoto A. et al., 2014; Bae S.M. et al., 2014) і особливо підступним саме в медиків, оскільки вони, хоч як це дивно, неохоче звертаються по професійну допомогу (Shi L. et al., 2017). Ба більше, під час пандемії медичні працівники відчують значно сильніший страх, тривалі симптоми збудження та незадоволення роботою (Carmassi C. et al., 2020).

СІЗЗС є стандартом фармакологічного лікування пацієнтів із ПТСР, але іноді трапляються випадки розладу, стійкого до СІЗЗС (Sutherland M.E., 2019).

Тразодон – представник нового класу мультимодальних антидепресантів (взаємодіє з ≥ 2 фармакологічними мішенями та характеризується ≥ 2 механізмами дії) (Suomo A. et al., 2020). Тразодон вибірково інгібує зворотне захоплення серотоніну нейронами та є антагоністом 5-HT_{2A}. Інші дії тразодону включають антагонізм до кількох різних рецепторів, у тому числі 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, адренергічний α_1 , і частковий агонізм до 5-HT_{1A} (Goracci A. et al., 2016). В описаних клінічних випадках автори призначали тразодон із подовженим вивільненням (технологія Contramid®; препарат Триттіко), який застосовується 1 раз на добу. Тразодон призначений для оптимізації антидепресивної дії з ансіолітичним/гіпнорегулювальним ефектом (Goracci A. et al., 2016; Suomo A. et al., 2019).

Згідно з рекомендаціями CARE (для звітів про випадки захворювання; Riley D.S. et al., 2017) автори повідомили про два випадки медичних працівників, що брали участь у лікуванні пацієнтів із COVID-19, із ПТСР, стійким до СІЗЗС, за якого

до основної терапії додавали тразодон. Обидва пацієнти дали письмову інформовану згоду на повідомлення про свої випадки.

Клінічний випадок 1

Анамнез і симптоми

Медбрат 33 років без особистої або сімейної історії психічних захворювань звернувся по допомогу до амбулаторного закладу в м. Терамо (Італія). Працював у відділенні інтенсивної терапії. Висловлював скарги на симптоми, які свідчили про ПТСР, зокрема гіперзбудження, відчуття відірваності від свого життя та близьких, симптоми уникання, пов'язані з травмою (пацієнт більше не працював, оскільки перебував на лікарняному), безнадійність і депресивні прояви, повторне переживання травматичних і тривожних думок, кошмари про смерть, яку він бачив, а також зараження й інтубацію. У березні 2020 р. прийняв есциталопрам (ЕСЦ) 20 мг, призначений лікарем загальної практики, з частковою користю щодо відчуття безнадійності й симптомів депресії та зниження гіперзбудження й відстороненості. Проте кошмари були дуже тривожними, супроводжувалися частими пробудженнями та порушували сон.

Діагностика

Діагноз ПТСР було встановлено на підставі показників М.I.N.I. – Міжнародного нейропсихіатричного опитувальника (Pettersson A. et al., 2018) і шкали травми Девідсона (DTS), згідно з якою було отримано такі дані: оцінка частоти (FS) – 49 балів, ступінь тяжкості (SS) – 57 балів і загальний бал (TS) – 107 балів.

Втручання

Пацієнт відмовився від прийому бензодіазепіну, який було призначено для поліпшення сну, та мелатоніну, оскільки не отримував від їх застосування жодної користі. Хворому запропоновано додати низьку дозу тразодону 1 раз на добу (75 мг перед сном), щоб посилити дію ЕСЦ та покращити сон.

Після 1 тиж лікування пацієнт повідомив про покращення якості сну та незначне зниження показників DTS (FS – 40, SS – 39, TS – 79). Через 3 тиж терапії хворий

заснав, що кошмари майже зникли, а симптоми значно полегшилися (DTS: FS – 20, SS – 21, TS – 41).

Було вирішено продовжити прийом тразодону в попередній дозі 75 мг на добу та зменшити дозу ЕСЦ до 10 мг на добу. Після 2 тиж безперервного поліпшення пацієнт показав чудову реакцію без побічних ефектів (DTS: FS – 0, SS – 11, TS – 23) зі зникненням кошмарів. Хворий повернувся до роботи.

Результати

Останній візит пацієнта до спеціалістів відбувся в жовтні 2020 р., після чого його було виписано з-під спостереження (DTS: FS – 3, SS – 5, TS – 8). Хворий приймав ЕСЦ 10 мг на добу та тразодон 75 мг на добу. Про жодні побічні ефекти не повідомляв. Надалі погодився розпочати когнітивно-поведінкову терапію, орієнтовану на травму (TF-CBT).

Клінічний випадок 2

Анамнез і симптоми

Медсестра в інфекційному відділенні 44 років без особистої чи сімейної історії психічних захворювань звернулася до амбулаторного закладу в регіоні Центральної Італії через розвиток симптомів ПТСР. Жінка відчувала сильне вигорання через симптоми депресії, страх зараження себе та близьких, ангедонію, гіперзбудження, небажані нав'язливі думки про пацієнтів із COVID, яких бачила. Вона уникала місць, які нагадували їй про COVID, і була відсутня на роботі майже 40 днів до першого візиту. Незважаючи на те що пацієнтка перебувала вдома, їй снилися тривожні кошмари, пов'язані з вірусом, інфекцією та відчуттям, що вона перебуває в інфекційному відділенні й задихається. Повторні раптові пробудження вночі порушували не лише її сон, а й сон чоловіка та сина, тому жінка воліла спати на дивані. Пацієнтка приймала низьку дозу (20 мг) пароксетину, яку призначив приватний психіатр у квітні 2020 р., без користі.

Діагностика

Під час першої оцінки було діагностовано ПТСР, що підтверджено даними М.I.N.I. (Pettersson A. et al., 2018) і показниками DTS, що виявилися надзвичайно високими (FS – 59, SS – 61, TS – 120).

Пацієнтка розповіла, що сон є основною проблемою «через кошмари про те, що я хвора й задихнуся».

Втручання

Хворій призначили міртазапін 15 мг перед сном і збільшили дозу пароксетину до 40 мг на добу. Проте через 2 тиж пацієнтка припинила прийом міртазапіну через надмірну сонливість і відсутність переваг щодо нічних кошмарів. Вона продовжувала приймати пароксетин, відзначаючи незначний вплив на симптоми депресії. Оцінки DTS залишалися високими (FS – 51, SS – 52, TS – 103), а кошмари – реалістичними. Утім, пацієнтка відмовилася додавати інші ліки, сподіваючись на позитивний ефект пароксетину, титрованого до 40 мг на добу. Після ще 3 тиж без поліпшення жінка знову звернулася по допомогу, й лікарі прописали тразодон 75 мг перед сном, на додаток до пароксетину. Хвора не повідомила про суттєві переваги після тижня комбінованої терапії, за винятком незначного покращення якості сну. Було вирішено збільшити дозування тразодону до 150 мг. Через 2 тиж пацієнтка відзначала незначне покращення загальних показників ПТСР за DTS (FS – 40, SS – 32, TS – 72). Дозу пароксетину було знижено до 20 мг на день і продовжено прийом 150 мг тразодону. Після 1 міс безперервного поліпшення (переважно щодо якості сну та нічних кошмарів) хвора досягла достовірної відповіді на лікування (DTS: FS – 26, SS – 23, TS – 49) без побічних ефектів. Ще через місяць вона повернулася до роботи й почала психологічне консультування (DTS: FS – 12, SS – 10, TS – 22).

Результати

Останній візит було здійснено в жовтні 2020 р., і хвора вже не потребувала спостереження (DTS: FS – 7, SS – 6, TS – 13). Приймала пароксетин 20 мг і тразодон 150 мг. Жодних побічних ефектів не спостерігалось.

Обговорення

Станом на сьогодні це перший матеріал, у якому повідомляється про успішну комбінацію СІЗЗС і тразодону (Триттіко) у лікуванні ПТСР, резистентного до СІЗЗС, у медичних працівників.

В обох клінічних випадках автори діагностували ПТСР за допомогою клінічної оцінки й інтерв'ю з медичними працівниками, які зазвичай проводяться в реальній клінічній практиці за допомогою М.I.N.I. та DTS для кількісної оцінки тяжкості симптомів і подальшого спостереження.

СІЗЗС і TF-CBT є стратегією першої лінії для лікування ПТСР, але в деяких пацієнтів можуть зберігатися симптоми та функціональні порушення (López S.M. et al., 2019; De Berardis D. et al., 2020). Тому орієнтація на ці симптоми є вкрай важливою для ефективного лікування стійкого ПТСР (De Berardis D. et al., 2015). Більшість фахівців стверджують, що ПТСР і вперті кошмари не слід розглядати як стійкі до лікування, якщо не було

проведено адекватної терапії празозином (Reist C. et al., 2020; Maguire P.A. et al., 2020; Ketenci S. et al., 2020). Але цей лікарський засіб недоступний в Італії, де описано клінічні випадки, тож автори розглянули альтернативну стратегію.

Низькі дози тразодону (≤ 150 мг на добу) діють на рецептори 5-HT_{2A}, 5-HT₁ і насамперед α_1 , що чинить седативно-снодійний ефект (Vgontzas A.N. et al., 2020). Дія рецепторів α_1 може пояснити позитивний ефект доповнення тразодоном у наведених клінічних випадках. Цей ефект може дещо нагадувати дію празозину, що позитивно впливає на нічні кошмари та сприяє ремісії симптомів (Montalbano A. et al., 2019). В обох звітах кошмари в пацієнтів були найбільш тривожними та яскравими симптомами, які могли би пояснити виражену корисну дію тразодону. Окрім того, тразодон має загальний сприятливий вплив на архітектуру сну більшою мірою, ніж СИЗС, як-от відновлення фази повільного сну, покращення фази швидкого сну та забезпечення безперервності сну (Wichniak A. et al., 2011).

Слід зазначити, що наявність і тяжкість порушень сну при ПТСР пов'язані з підвищеним ризиком зловживання психоактивними речовинами, серйознішими денними симптомами ПТСР, підвищеним ризиком суїцидальних думок, погіршенням якості життя та суб'єктивного самопочуття (Mascarel P. et al., 2019). Лікування таким препаратом, як тразодон, що спрямоване, зокрема, на покращення сну, може мати вирішальне значення для кращих результатів лікування ПТСР. Ця дія тразодону є важливою, оскільки кілька досліджень показали, що бензодіазепіни варто вважати відносно протипоказаними пацієнтам із ПТСР або нещодавною травмою (Guina J. et al., 2015; Gilbert M. et al., 2020). Ба більше, в осіб із ПТСР можуть швидко розвинути проблеми, пов'язані з психотропними речовинами, зокрема з бензодіазепінами й Z-препаратами, тому їх прийому слід уникати (Guina J. et al., 2016).

Крім того, застосування тразодону в дозуванні 75-150 мг може посилити дію СИЗС на дорсолатеральну, дорсомедіальну, вентролатеральну та вентромедіальну префронтальну кору – ділянки мозку, які пов'язані з ПТСР і дисбалансом норадреналіну (MacNamara A. et al., 2016). Можна припустити, що препарат тразодону Триттіко завдяки подовженому вивільненню може також ефективніше інгібувати рецептори 5-HT_{2A} та 5-HT_{2C} і блокувати транспортер серотоніну, ніж препарати тразодону з негайним вивільненням (Fagioli A. et al., 2020): це може додатково пояснити потенціювання СИЗС, яке спостерігалось в описаних випадках.

Ці випадки підкреслюють потенційну користь тразодону подовженого вивільнення в поєднанні із СИЗС. Особи з вираженішими порушеннями сну та нічними кошмарами можуть бути сприйнятливішими до досягнення хорошої реакції за допомогою цієї комбінації, але потрібні додаткові дослідження.

Автори твердо переконані, що потрібно докласти глобальних зусиль для своєчасної діагностики стресових розладів і ПТСР у медичних працівників (Adiukwu F. et al., 2020; Ransing R. et al., 2020; Saracoglu K.T. et al., 2020; Kim J.W. et al., 2020). Поліпшення самопочуття та запобігання психічним розладам у медиків опосередковано сприятиме покращенню систем охорони здоров'я в усьому світі (Pereira-Sanchez V. et al., 2020; Ransing R., Adiukwu F. et al., 2020). Крім того, стратегії зниження стигматизації COVID-19 мають бути ще одним супутнім пріоритетом, щоб не повторювати помилок, які були допущені, коли людство стикнулося з ВІЛ-інфекцією (Ransing R., Ramalho R. et al., 2020).

ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку молекула тразодону представлена препаратом Триттіко. Цей інгібітор зворотного захоплення серотоніну й антагоніст 5-HT₂-рецепторів пролонгованої дії впливає відразу на три мішені – депресію, тривогу й безсоння.

Триттіко ефективний у разі порушень сну, адже має здатність збільшувати тривалість глибокого (повільнохвильового) сну, не порушуючи при цьому його архітектуру (Tanimukai et al., 2013). Препарат послаблює психічну залежність від алкоголю в період абстинентного синдрому в осіб, що страждають на алкоголізм. Також він ефективний у лікуванні тривожно-депресивних станів і порушень сну при абстинентному синдромі у хворих, які мають залежність від бензодіазепінів (Jaffer et al., 2017).

Окрім того, препарат є високоефективним у разі депресивних розладів, великих депресивних епізодів, тривоги, а також у лікуванні психічних розладів після перенесеної COVID-19.

Ще однією нішою застосування тразодону (Триттіко) є лікування деменції. У 1990 р. Fudge встановив, що тразодон значно поліпшує об'єктивні параметри пам'яті. Застосування Триттіко в пацієнтів із лобно-скроневою деменцією в дозі 150-600 мг на добу сприяє помітному зниженню збудження, проявів депресії, роздратування та порушень харчової поведінки.

На відміну від інших психотропних препаратів Триттіко позбавлений антихолінергічної активності, тому не виявляє типового для трициклічних антидепресантів впливу на функцію

серця, не призводить до гіпотензії та закріпу чи затримки сечі. Також до переваг Триттіко слід віднести відсутність впливу на масу тіла та сексуальну функцію.

Тразодон (Триттіко) демонструє дозозалежний ефект:

- 50-150 мг – відновлення сну;
- 150-300 мг – редукція тривоги;
- 300-600 мг – редукція депресії.

В осіб похилого віку максимальна переносима доза препарату становить 300-400 мг на добу. Молоді пацієнти краще переносять вищі дози – 600 мг на добу.

В Україні Триттіко доступний у дозуваннях 75, 150 і 300 мг.

Адаптовано з De Berardis D. et al. Trazodone add-on in COVID-19-related selective serotonin reuptake inhibitor-resistant post-traumatic stress disorder in healthcare workers: two case reports. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2021 Nov 30; 19 (4): 780-785.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

3

ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг

Мультиמודальний модулятор серотонінової системи¹

**РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРОФЕСІЙНОГО ТА ОСОБИСТОГО ЖИТТЯ
У ПАЦІЄНТІВ З ДЕПРЕСІЄЮ, ТРИВОГОЮ ТА БЕЗСОННЯМ²**

- Швидке усунення ключових симптомів депресії^{3,4,9}
- Відновить денну активність, збереже когнітивну функцію²
- 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 триазолопіридину. 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 № 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. Fagioli 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 DV, Goff HA, Gossen ER, et al. Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study // Psychiatry (Edgmont). — 2009. — 6. — 20-33.

4. Depression Management Guidelines. NHS. Version 6. August 2017.

5. Riedel K, Downing R, Schweizer E, Haseman 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. Sulekci-Zylharz GM, Abu-Bakr M.H., Anderer P et al. Neuropsychobiology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149.

7. Galecki P, Horowski A. Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunctions // Pol. Merkur. Lekarski. 2010; 29(169): 66-9.

8. Ede Freesia. Trazodone – as multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropsychopharmacol Hung. 2010 Dec; 12(4): 477-82.

9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триттіко.

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

dileo-farma.com.ua

ANGELINI