

Rassegne

Trazodone Contramid® nella pratica clinica: strategie per la personalizzazione dell'intervento antidepressivo

Trazodone Contramid® in clinical practice: personalizing antidepressant intervention

ANDREA FAGIOLINI^{1*}, GIOVANNI AMODEO¹, ARIANNA GORACCI¹, PATRIZIA BLARDI²

*E-mail: andrefagiolini@gmail.com

¹Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena

²Dipartimento Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

RIASSUNTO. Obiettivo. Questo articolo esamina l'uso di Trazodone Contramid® nel disturbo depressivo maggiore (MDD), con particolare attenzione agli aspetti pratici per quanto riguarda le sfide del mondo reale. Il documento comprende segnalazioni di casi clinici, sviluppati per ragioni didattiche, che descrivono in dettaglio la gestione pratica con Trazodone Contramid® di pazienti con MDD anche in comorbidità con insonnia, ansia o demenza o sintomi isolati (ipo)maniacoali, condizioni che spesso soddisfano i criteri per una diagnosi di depressione ansiosa (MDD con anxious distress) o con caratteristiche miste, secondo la nuova classificazione del DSM-5. **Metodi.** È stata effettuata una ricerca della letteratura utilizzando parole chiave appropriate per identificare studi in cui sia stata utilizzata qualsiasi formulazione di trazodone. La bibliografia di questi studi è poi stata un riferimento incrociato per ulteriori studi. **Risultati.** Sulla base della ricerca della letteratura e della nostra esperienza clinica, riteniamo che trazodone sia particolarmente utile in quelle forme di depressione con ansia in comorbidità o insonnia o isolati sintomi maniacoali o demenza. **Discussione.** Trazodone è un farmaco efficace nei pazienti con MDD, ma non è stato studiato estensivamente nei termini della sua efficacia per fenotipi specifici della depressione. Con questo articolo, si segnala che il Trazodone Contramid® può essere particolarmente efficace in quelle forme di MDD che sono caratterizzate da comorbidità con insonnia, e/o ansia, e/o isolati sintomi (ipo) maniacoali e/o demenza. Queste forme di depressione sono molto comuni e una conoscenza approfondita di Trazodone Contramid®, e delle sue proprietà farmacologiche, sarà di aiuto nella scelta e nella gestione di questo farmaco al meglio. **Conclusioni.** Trazodone Contramid® è una formulazione di trazodone relativamente nuova, che si è dimostrata efficace nel MDD, in particolare in quei casi difficili da trattare a causa di sintomi concomitanti, come insonnia, ansia, demenza o sintomi (ipo)maniacoali. La formulazione once a day (una volta al giorno) di Trazodone Contramid® può fornire una combinazione di migliorata tollerabilità ed efficacia rispetto agli altri antidepressivi e rispetto alla formulazione a rilascio immediato dello stesso trazodone.

PAROLE CHIAVE: trazodone, contramid, depressione, antidepressivi.

SUMMARY. Aim. This paper examines the use of Trazodone Contramid® in major depressive disorder (MDD), with a focus on practical guidance regarding real world challenges. The paper includes clinical case reports, developed for didactic reasons, which detail the practical management with Trazodone Contramid® of patients with MDD and either insomnia or anxiety or dementia or isolated (ipo)manic symptoms, which often fulfill the criteria for a diagnosis of MDD with with anxious distress or MDD with mixed features, according to the new DSM-5 classification. **Methods.** A literature search was performed using appropriate keywords to identify studies where any formulation of trazodone was used. The reference lists of those studies identified were cross-referenced for additional studies. **Results.** Based on the literature search and our clinical experience, we report that trazodone may be particularly useful in those forms of depression with comorbid anxiety or insomnia or isolated manic symptoms or dementia. **Discussion.** Trazodone has proven an effective medication in patients with MDD but has not been extensively studied in terms of its efficacy for specific phenotypes of depression. Hereby we report that Trazodone Contramid® may be particularly effective in those forms of MDD that are characterized by comorbid insomnia, and/or anxiety, and/or isolated manic symptoms and/or dementia. These forms of depression are very common and a thorough knowledge of Trazodone Contramid® pharmacological properties will aid choosing and managing this medication at the best. **Conclusions.** Trazodone contramid is a relatively new formulation of trazodone, which has proven effective in MDD, particularly in those difficult to treat cases of MDD characterized by symptoms such as insomnia, anxiety, dementia or (ipo)manic symptoms. The once-a-day formulation of trazodone may provide a combination of improved tolerability and efficacy over other antidepressants and over the conventional immediate-release formulation of the same medication.

KEY WORDS: trazodone, contramid, depression, antidepressant.

INTRODUZIONE

Trazodone è un derivato triazolpiridinico efficace nel trattamento dei disturbi depressivi, compresa la depressione associata ad ansia e disturbi del sonno. Oltre a inibire la ricaptazione della serotonina, trazodone è un antagonista dei recettori 5-HT₂, la cui attivazione è comunemente associata a insonnia, ansia, agitazione e ad alterazioni della funzione sessuale^{1,2}.

Incrementando le dosi, compaiono anche gli effetti di antagonismo a carico del recettore adrenergico alpha 1, istaminergico H₁, alpha 2 e la capacità di bloccare il trasportatore della serotonina (SERT), attività che è almeno 100 volte meno potente rispetto a quanto avviene per il recettore 5-HT_{2A} ma che, a dosaggi adeguati, contribuisce in modo determinante all'azione antidepressiva. L'azione sui recettori 5-HT_{2A}, alpha 1 e H₁ è considerata, invece, alla base dell'effetto ipnoinducente^{3,4}, osservato anche quando il farmaco viene usato a basse dosi. Tuttavia, per avere un effetto antidepressivo si ritiene necessaria un'azione concomitante sui recettori 5-HT_{1A} e sul SERT, fenomeno che si verifica a dosi maggiori di trazodone (almeno 150 mg/die nei pazienti adulti). Quando trazodone è usato a dosi adeguate (150-300 mg), l'azione combinata di antagonismo 5-HT_{2A} e di blocco del SERT conduce a positive implicazioni cliniche, in termini di efficacia e tollerabilità¹.

In studi clinici su pazienti con depressione, trazodone ha infatti mostrato un'efficacia antidepressiva comparabile a quella degli antidepressivi triciclici, degli inibitori della ricaptazione della serotonina e degli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (norepinefrina), con efficacia verificata in trial clinici rigorosi e con l'utilizzo di scale di valutazione come la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), la Clinical Global Impression (CGI) e la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)⁵.

Studi di farmacocinetica hanno tuttavia dimostrato che la somministrazione di trazodone a rilascio immediato provoca rapidi picchi nella concentrazione di farmaco, seguiti da un altrettanto rapido declino, con oscillazioni a "dente di sega" che determinano una maggiore probabilità di effetti collaterali, dovuti al picco di concentrazione ematica che segue ogni somministrazione del farmaco⁶.

La formulazione Contramid[®] assicura invece un rilascio controllato del trazodone, nell'arco delle 24 ore, che garantisce migliore tollerabilità e maggiore possibilità di iniziare e mantenere le concentrazioni del farmaco a livelli adeguati da garantire sempre un buon effetto antidepressivo⁵. Studi di farmacocinetica in soggetti sani hanno mostrato che dopo somministrazione di una dose singola di Trazodone Contramid[®] l'emivita di trazodone è di circa 12 ore⁷, mentre l'area sotto la curva (AUC) e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) sono, rispettivamente, dal 20% al 60% inferiori rispetto a trazodone IR 100 mg somministrato 3 volte nell'arco di 24 ore⁸. Le concentrazioni di dosi multiple di Trazodone Contramid[®] (somministrato una volta al giorno per 7 giorni) sono risultate pari a trazodone IR tre volte al giorno relativamente alla AUC, ma hanno dimostrato un picco di concentrazione massima (C_{max}) inferiore del 43%⁸. Trazodone Contramid[®] mostra una farmacocinetica lineare nel range di dosaggio di 75-375 mg quando somministrato in condizioni di digiuno⁷.

Il rilascio graduale di Trazodone Contramid[®] permette dunque di raggiungere e mantenere livelli ematici sopra la concentrazione minima antidepressiva necessaria per l'efficacia e di evitare, allo stesso tempo, i picchi di concentrazione osservati con trazodone IR, riducendo così la possibilità di effetti collaterali di picco⁶.

Nella nostra esperienza e nei clinical trial abbiamo rilevato alcune criticità nel trattamento con Trazodone Contramid[®]:

- ipotensione ortostatica o sedazione sono un rischio possibile, sebbene meno probabile, di quanto osservato con le altre formulazioni di trazodone;
- l'uso concomitante di trazodone con farmaci noti per esercitare tossicità cardiaca o per prolungare l'intervallo QT deve essere evitato, perché potrebbe aumentare il rischio di aritmie ventricolari pericolose per la vita, tra cui torsione di punta. Rari casi di aritmie cardiache, tra cui tachicardia ventricolare, sono stati riportati in studi clinici, in particolare in pazienti con malattie cardiache preesistenti;
- trazodone può anche essere associato a priapismo, quindi, per quanto questi casi siano molto rari, deve essere usato con cautela negli uomini che hanno condizioni che li potrebbero predisporre al priapismo (per es., anemia falciforme, mieloma multiplo, leucemia, disfunzione autonoma del sistema nervoso e stati di ipercoagulabilità), o negli uomini con deformazioni anatomiche del pene (per es., angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie);
- trazodone difficilmente determina un immediato aumento dell'energia o correzione dell'ipersonnia. A nostro parere, in pazienti la cui depressione è caratterizzata da ritardo psicomotorio, ridotta energia, ipersonnia, perdita di interesse e motivazione, trazodone non dovrebbe essere considerato un farmaco di prima scelta.

A seguito della nostra esperienza clinica, elenchiamo i principali benefici di Trazodone Contramid[®] nel trattamento della depressione maggiore:

- il trattamento può essere iniziato alla dose (150 mg) che è già potenzialmente efficace come antidepressivo e che può essere aumentata fino a 225 mg prima e 300 mg dopo, ogni 3 giorni;
- la riduzione dei livelli ematici di picco di trazodone conseguiti con la formulazione Contramid[®] tende ad attenuare i problemi di tollerabilità, come la sedazione e l'ipotensione ortostatica;
- l'antagonismo di trazodone sui recettori 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} aiuta a superare i problemi di tollerabilità che sono spesso associati con antidepressivi di seconda generazione, come inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (cioè insonnia, ansia e disfunzione sessuale);
- l'efficacia di trazodone per quei sottotipi di depressione che includono sintomi come insonnia, ansia e/o irritabilità o agitazione;
- a differenza delle benzodiazepine, trazodone è improbabile che possa portare ad abuso o indurre dipendenza/tolleranza;
- a differenza di molti antidepressivi triciclici, trazodone non è di solito associato a effetti avversi anticolinergici;
- a differenza di mirtazapina, trazodone di solito non aumenta il peso corporeo.

Trazodone Contramid® nella pratica clinica: strategie per la personalizzazione dell'intervento antidepressivo

USO CLINICO DEL TRAZODONE CONTRAMID®

Trazodone Contramid® è indicato per il trattamento dei disturbi depressivi con o senza componente ansiosa.

Le compresse di Trazodone Contramid® sono divisibili per consentire una posologia progressiva con dosi frazionate, a seconda della gravità della malattia, del peso, dell'età e delle condizioni generali del paziente. Le compresse devono essere assunte con un bicchiere di acqua e a stomaco vuoto, con un'unica somministrazione giornaliera, alla sera o preferibilmente poco prima di andare a letto. Per preservare le caratteristiche di rilascio prolungato della formulazione, le compresse devono essere divise (quando previsto) utilizzando la linea di frattura presente su entrambi i lati della compressa, e non devono essere né masticate né frantumate⁹.

La dose iniziale è di 75-150 mg al giorno e può essere incrementata di 75 mg/die (mezza compressa da 150 mg) ogni tre giorni (per es., passando a una dose di 225 mg/die al quarto giorno di terapia) sino a un dosaggio massimo di 300 mg/die in un'unica somministrazione.

L'efficacia a lungo termine di trazodone a rilascio prolungato nel mantenimento dell'effetto antidepressivo non è stata studiata.

Nei pazienti molto anziani o in quelli defedati, la dose iniziale raccomandata è di 75 mg al giorno, somministrata in dose unica da assumere la sera. Questa dose potrà essere poi aumentata come sopra descritto, secondo il giudizio del medico, la tollerabilità e l'efficacia⁹.

Si raccomanda di porre particolare attenzione al dosaggio e monitorare regolarmente i pazienti affetti da:

- epilessia (evitare in particolare bruschi incrementi o riduzioni di dosaggio);
- insufficienza epatica o renale, specialmente se severa;
- cardiopatie, quale per esempio angina pectoris, disturbi della conduzione o da blocchi A-V di diverso grado, infarto del miocardio recente;
- ipertiroidismo;
- disturbi della minzione, come ipertrofia prostatica, quantunque non siano prevedibili problemi in tal senso dato il trascurabile effetto anticolinergico del trazodone;
- glaucoma ad angolo acuto, aumento della pressione intraoculare, sebbene gravi alterazioni non si siano ancora evidenziate a causa del minore effetto anticolinergico del trazodone.

A differenza di altri psicofarmaci, il trazodone non è controindicato nel glaucoma e nei disturbi della minzione, non produce fenomeni di tipo extrapiramidale e inoltre, non potenziando la trasmissione adrenergica ed essendo virtualmente sprovvisto di effetti anticolinergici, non presenta gli effetti caratteristici degli antidepressivi triciclici sulla conduzione cardiaca⁹.

Il trazodone viene considerato un farmaco multifunzionale. Approvato per il trattamento della depressione maggiore, ha dimostrato efficacia anche in pazienti con depressione e insonnia. Il suo effetto di normalizzazione del sonno e di azione ansiolitica nella depressione permette dunque di valersi della sua azione sedativa, senza correre rischi di assuefazione e dipendenza, caratteristiche tipiche di altri farmaci ipnoinducenti¹⁰.

Nella parte che segue, verranno illustrati alcuni casi clini-

ci virtuali (creati/modificati a scopo didattico) che esemplificano le strategie di miglioramento, attraverso l'uso di Trazodone Contramid®, del trattamento di diverse tipologie di pazienti con episodi di depressione maggiore.

CASI CLINICI

Caso clinico 1: Paolo

Depressione con insonnia

Paolo è un uomo di 42 anni, diplomato al Liceo Scientifico e impiegato presso un'agenzia immobiliare dove si occupa prevalentemente di mostrare case a potenziali acquirenti.

Il padre ha 64 anni, diploma di scuola media superiore, è impiegato ed è in buone condizioni di salute. La madre ha 63 anni, diploma media inferiore, è casalinga, con una storia di ansia e depressione. Ha un fratello, di 32 anni, commerciante, con una lunga storia di disturbo bipolare. Da poco più di un anno è sposato con Marta, 40 anni, segretaria presso lo studio di un avvocato. Vivono in una casa in affitto e non hanno figli.

Alla prima visita riferisce di sentirsi triste, privo di motivazione e interessi, inquieto, da almeno un mese. Racconta inoltre di difficoltà ad addormentarsi, molteplici risvegli notturni e incapacità a riaddormentarsi dopo le 3:00-4:00 di mattina. Riferisce inoltre di sentirsi incerto e insicuro al lavoro, preoccupato per ogni cosa che deve fare e con pensieri fissi sulla possibilità di sbagliare. Da qualche settimana, inoltre, non ha più voglia di mangiare e ha già perso peso. Riferisce di pensare ogni tanto che la vita non meriti di essere vissuta ma di non aver mai pensato che sarebbe meglio morire. Parla di periodi in cui si sente abbastanza agitato ma nega periodi con elevazione dell'umore o dell'energia. Sono assenti sintomi psicotici.

Proponiamo di iniziare Trazodone Contramid® 150 mg alla sera, di chiamarci dopo 3-4 giorni e tornare dopo 1 settimana. Al colloquio telefonico, riferisce di sentirsi meglio e di aver notato un miglioramento del sonno e dell'ansia ma di sentirsi ancora molto incerto e depresso, con difficoltà a prendere decisioni e sensazione di essere sopraffatto dai suoi impegni lavorativi. Nega effetti collaterali, salvo leggera sedazione al mattino. Si stabilisce di aumentare la dose di Trazodone Contramid® a 1 compressa e ½ da 150 mg (dose: 225 mg), da prendersi alla sera. Dopo altri tre giorni, Paolo torna per una visita e riferisce che la situazione non è cambiata. Si decide pertanto di aumentare la dose a una compressa da 300 mg e il paziente viene invitato a tornare dopo un'altra settimana. Quando lo rivediamo, il paziente è già notevolmente migliorato e riferisce di aver notato un miglioramento anche nella sedazione mattutina. Torna di nuovo dopo altre due settimane, con sintomi ed effetti collaterali completamente risolti.

Caso clinico 2: Marta

Depressione con sintomi misti, in assenza di disturbo bipolare

Marta ha 39 anni, è coniugata e disoccupata. I genitori sono pensionati, ex commercianti. Riferita familiarità positiva in linea materna per disturbi di ansia e disturbi dell'umore non meglio precisati. Marta è obesa e presenta un'iniziale iperglicemia e apnee notturne. Nelle ultime settimane, è diventata progressivamente più ansiosa, e a volte moderatamente agitata, con fluttuazioni dell'umore, dalla depressione all'ansia, all'irritabilità, senso di ina-

dequatezza, discontrollo dell'alimentazione con crisi di binge eating, difficoltà ad addormentarsi e molteplici risvegli durante la notte e al mattino presto. Marta ha perso interesse nelle cose che prima le piacevano, come la lettura dei libri, e non riesce più a concentrarsi nemmeno davanti alla televisione. Nega sintomi attuali o pregressi di accelerazione del pensiero, periodi di elevazione dell'umore, ridotto bisogno di sonno, aumento di energia o iperattività.

Riferisce di aver già avuto due simili episodi in passato, entrambi durati più di 6 mesi e mai trattati. Trazodone Contramid® viene iniziato a 150 mg alla sera e la paziente viene invitata a tornare dopo 1 settimana. Al controllo, la paziente riferisce un miglioramento del sonno e dell'ansia ma anche che l'umore è ancora depresso e gli interessi praticamente nulli. Il farmaco è ben tollerato, salvo leggera cefalea e senso di "stordimento" nei primi 2-3 giorni, poi risolti senza alcun intervento. Si decide di aumentare trazodone a 225 mg (1 compressa e mezzo) e di rivedere la paziente dopo 10 giorni. Al controllo successivo si osserva un altro miglioramento, senza significativi effetti collaterali. Si concorda pertanto di aumentare Trazodone Contramid® a 1 compressa da 300 mg alla sera. La paziente torna dopo 2 settimane e riferisce un sostanziale benessere, senza problemi di tollerabilità. Al controllo successivo (dopo altre 3 settimane) tutti i sintomi sono risolti e la paziente ha iniziato a perdere peso, grazie a una dieta che sembra essere molto motivata a seguire.

Caso clinico 3: Lucia

Depressione con disturbo di ansia generalizzata e abuso di benzodiazepine

Lucia è una donna di 55 anni, separata, senza figli, che ha svolto diversi lavori: barista, panettiera, badante e cassiera in un supermercato. L'esordio dei suoi sintomi risalirebbe a circa due anni prima della visita attuale, in concomitanza con l'interruzione dell'attività lavorativa, quando comparivano umore depresso, insonnia, apatia, anedonia, difficoltà a gestire la casa, perdita di interessi, aumento di appetito. I sintomi si sarebbero poi gradualmente aggravati, con comparsa di ansia e preoccupazione eccessive, accompagnate da irrequietezza, faticabilità, difficoltà a concentrarsi, irritabilità, tensione muscolare e risposte di allarme esagerate. Lucia si riferiva al medico di famiglia, che prescriveva clonazepam, gradualmente aumentato dalla paziente stessa, fino a circa 8 mg al giorno. Alla visita attuale, si presenta con umore depresso, forte ansia, difficoltà di concentrazione, vuoti di memoria, aumento di appetito, perdita di interessi, ideazione suicidaria, rimuginazioni con dubbi decisionali, ideazione di colpa e di fallimento. Si decide di ricoverarla e iniziare Trazodone Contramid® 150 mg alla sera, diminuendo il dosaggio di clonazepam a 6 mg in prima giornata, 4 mg dal secondo giorno, 3 mg al terzo e quarto giorno, 2 mg al sesto e settimo giorno, 1 mg al giorno 8 e 9, seguito da interruzione. Durante il ricovero, Lucia riceve anche psicoeducazione e psicoterapia di sostegno. Dopo 3 giorni, trazodone viene aumentato a 225 mg e, dopo altri 3 giorni, a 300 mg. Si assiste a un graduale e progressivo miglioramento dell'umore, delle funzioni cognitive, degli interessi, dell'ansia e dell'insonnia. Il miglioramento, tuttavia non è completo e si decide pertanto di prescrivere un trattamento di augmentation con quetiapina a rilascio prolungato, farmaco indicato per il trattamento aggiuntivo (*add-on*) degli episodi depressivi maggiori nei pazienti con disturbi depressivi maggiori che dimostrino una risposta subottimale alla monoterapia antidepressiva. La paziente inizia con 50 mg di quetiapina a rilascio prolungato al mattino, aumentato gradualmente a 200 mg, sempre

al mattino, mantenendo Trazodone Contramid® 300 mg alla sera. I sintomi continuano a migliorare e Lucia viene dimessa. Durante la terapia ambulatoriale, Lucia continua a lamentare leggera sedazione. Quetiapina viene dunque diminuita gradualmente fino a 50 mg al mattino, e interrotta dopo 6 settimane, con piena risoluzione dei sintomi e degli effetti collaterali mentre la paziente continua Trazodone Contramid® 300 mg alla sera.

Caso clinico 4: Alba

Depressione in paziente con deterioramento cognitivo

Alba è una signora di 76 anni, vedova, con due figli. Da circa 5 anni presenta un quadro iniziato con piccoli problemi di attenzione, difficoltà a pianificare azioni, ad astrarre il pensiero e a trovare le parole e i nomi per oggetti di uso comune. Negli ultimi anni, il disturbo è gradualmente ma inesorabilmente peggiorato, con perdita di memoria, difficoltà a riconoscere persone e luoghi familiari, disorientamento temporale, incapacità di acquisire nuove informazioni e graduale tendenza a trascurare la propria sicurezza personale, l'igiene e la nutrizione. Per questi motivi, vive oggi in una residenza sanitaria assistita. Nelle ultime settimane, Alba ha manifestato un netto peggioramento dell'apatia, con perdita di interesse pressoché globale, rifiuto di lasciare il letto, rifiuto del cibo, insonnia, ansia, crisi di pianto, umore e facies depressa e perdita della voglia di vivere. Nonostante alcuni sintomi siano ascrivibili alla demenza, il personale della clinica segnala un evidente coinvolgimento affettivo, che lascia supporre un episodio depressivo sovrapposto alla sindrome cognitiva. La paziente è in trattamento con memantina 10 mg/die. Si decide di iniziare Trazodone Contramid® 150 mg, mezza compressa alla sera, che la paziente tollera bene. Dopo 3 giorni, l'insonnia è migliorata, l'ansia è attenuata e la paziente riprende ad alimentarsi, seppure in modo ridotto. Si decide di aumentare Trazodone Contramid® a 1 compressa da 150 mg e la paziente vede una graduale regolarizzazione del sonno, diminuzione dell'ansia, risoluzione delle crisi di pianto, miglioramento dell'appetito e leggero ma progressivo miglioramento degli interessi. Dopo circa 5 settimane, la paziente è tornata al meglio di come è stata negli ultimi 2 anni.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il disturbo depressivo maggiore ha una prevalenza nella popolazione generale di circa il 17%, un'incidenza in costante aumento e un impatto che lo pone tra le prime cause di inabilità e di spesa sanitaria^{11,12}.

Se è vero che possiamo oggi disporre di molti farmaci e psicoterapie per trattare la depressione, è anche vero che molti pazienti non rispondono o rispondono solo parzialmente ad alcuni farmaci e dunque è fondamentale studiare e individuare se ci sono specifici profili di sintomi che siano indicativi di una maggiore o minore probabilità di risposta a un dato farmaco. Per esempio, un'alta percentuale di pazienti (28-55%) non risponde ai farmaci SSRI o dimostra una persistenza di sintomi residui o comunque una risposta incompleta alla terapia^{13,14}.

Si stima infatti che solo una percentuale del 25-50% dei pazienti che partecipano agli studi clinici raggiunga una remissione completa^{13,15}.

Nonostante la maggior parte degli antidepressivi oggi disponibili dimostri un'efficacia simile nel trattamento globale

Trazodone Contramid® nella pratica clinica: strategie per la personalizzazione dell'intervento antidepressivo

della depressione, esistono invece una chiara specificità e profili di azione peculiari a ogni farmaco, che meritano di essere conosciuti ed esplorati per migliorare le possibilità di risposta e remissione¹⁶⁻¹⁸.

Il trazodone è un farmaco scoperto dalla ricerca Angelini negli anni '60 e ancora utilizzato con successo nella terapia della depressione. Il farmaco agisce in maniera peculiare e multifunzionale: da una parte vengono bloccati alcuni recettori specifici per la serotonina (recettore 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}), e questo riduce i rischi di irritabilità, insonnia e disfunzione sessuale; dall'altra viene aumentata la disponibilità della serotonina a livello delle sinapsi (mediante l'inibizione della sua ricaptazione). L'effetto complessivo è che la depressione migliora e si osserva anche un'azione ipnotica, ansiolitica e sedativa, che può dunque essere vantaggiosa per combattere l'insonnia o l'ansia legate alla malattia depressiva. Il trazodone, pur agendo mediante la serotonina, si differenzia dagli altri antidepressivi che intervengono solo aumentando questo tipo di neurotrasmettitore, gli SSRI e gli inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina (SNRI). Oltre all'azione serotoninergica, il trazodone, infatti, esercita anche un modesto effetto antistaminico e anti-alpha-adrenergico che contribuisce all'azione ipnotica e ansiolitica. Le particolari caratteristiche del trazodone rendono quindi il farmaco particolarmente efficace nei casi come quelli descritti sopra, ovvero di pazienti con depressione e insonnia, e/o ansia, e/o leggera agitazione e/o irritabilità. Le peculiari caratteristiche farmacodinamiche sostengono anche la sua buona tollerabilità ed è abbastanza raro osservare pazienti che assumono trazodone e che sviluppano sintomi come disfunzione sessuale, aumento di peso, attivazione e/o viraggi maniacali.

La tecnologia Contramid® distingue Trazodone Contramid® da trazodone a rilascio immediato o a rilascio prolungato. Contramid® è una matrice di amido ad alto contenuto di amilosio reticolato modificato, dove vengono incorporate le molecole di trazodone. Con l'esposizione al liquido, si forma una membrana semipermeabile, che fornisce un meccanismo di rilascio controllato del farmaco, consentendo un rilascio costante di trazodone, con una curva farmacocinetica priva dei picchi e delle deflessioni che si vedono con trazodone a rilascio immediato e, seppure in maniera minore, con trazodone a rilascio prolungato. Come descritto nei casi esemplificativi riportati in questo articolo, la buona tollerabilità di Trazodone Contramid® permette di iniziare il trattamento con il farmaco a un dosaggio già potenzialmente efficace (150 mg) e di poterlo rapidamente aumentare di 75 mg ogni 3 giorni, fino a raggiungere i 300 mg, in base alla risposta e alla tollerabilità. La scarsa tendenza a dare attivazione o agitazione permette di usare il farmaco anche in quei pazienti con disturbo depressivo maggiore e isolati sintomi (ipo)maniacali, che non sono sufficienti per una diagnosi di disturbo bipolare. L'efficacia su sintomi depressivi, ansiosi e di insonnia, associata a un buon profilo di tollerabilità (come per esempio le basse proprietà anticolinergiche, e quindi il ridotto rischio di effetti collaterali come stipsi o xerostomia o peggioramento delle funzioni cognitive), suggeriscono un utilizzo di Trazodone Contramid® efficace e sicuro in pazienti con depressione maggiore e diverse comorbidità. La scarsa tendenza a dare aumento di peso o disfunzione sessuale permette poi un uso in tutti quei pazienti che siano particolarmente disturbati da questi effetti collaterali. Dunque, il re-

cente sviluppo della formulazione Contramid®, che può essere assunta solo una volta al giorno, fornisce una combinazione di efficacia e migliorata tollerabilità rispetto ad altri antidepressivi, compreso lo stesso trazodone in formulazioni diverse.

Come tutti i farmaci, anche Trazodone Contramid® ha i suoi limiti e i suoi vantaggi terapeutici. Come dimostrato nei casi didattici descritti in questo articolo, in base all'analisi della letteratura e alla nostra esperienza clinica, le problematiche più frequenti e/o clinicamente rilevanti incontrate con Trazodone Contramid® comprendono un rischio di ipotensione ortostatica o sedazione, anche se questo è più raro con Trazodone Contramid® che con la formulazione a rilascio prolungato o con quella a rilascio immediato, la possibilità che Trazodone Contramid® sia meno efficace di altri farmaci per i sottotipi di depressione caratterizzati da ipersonnia, ridotta energia, sonnolenza e ritardo psicomotorio, la necessità di non usare trazodone con farmaci noti per esercitare tossicità cardiaca o per prolungare l'intervallo QT, il rischio di priapismo, soprattutto in presenza di condizioni pre-disponenti.

I principali benefici terapeutici di Trazodone Contramid® includono la possibilità di iniziare il farmaco a una dose (150 mg) che è già potenzialmente efficace come antidepressivo e che può essere aumentata dopo 3 giorni a 225 mg e dopo altri 3 giorni a 300 mg; la migliore tollerabilità di Trazodone Contramid® rispetto alle altre formulazioni di trazodone, con ridotto rischio di effetti collaterali di picco, come la sedazione e l'ipotensione ortostatica; la scarsa possibilità di determinare effetti collaterali comuni ad altri antidepressivi, come insonnia, ansia e disfunzione sessuale; l'efficacia per quei sottotipi di depressione, per altro molto frequenti, che includono sintomi come insonnia, ansia e/o irritabilità o agitazione; il basso rischio di abuso e dipendenza (a differenza di quanto visto per le benzodiazepine); il rischio ridotto di effetti avversi di tipo anticolinergico e di aumento di peso.

In conclusione, la nuova formulazione Contramid® migliora l'efficacia, la tollerabilità e la maneggevolezza di trazodone, un farmaco efficace per un alto numero di fenotipi clinici di depressione.

Conflitto di interessi: A. Fagiolini ha ricevuto grant di ricerca e/o è stato consulente e/o relatore e/o ha partecipato a simposi sponsorizzati da: Allergan, Angelini, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Eli Lilly, Ferrer, Janssen, Lundbeck, Novartis, Otsuka e Roche. Gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press, 2008.
2. 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; 32: 82-4.
3. Stahl SM. Selective histamine H1 antagonism: novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines. *CNS Spectr* 2008; 13: 1027-38.
4. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001; 24: 726-31.

Fagiolini A et al.

5. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Re-discovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2012; 26: 1033-49.
6. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14: 536-46.
7. Karhu D, Groenewoud G, Potgieter MA, Mould DR. Dose proportionality of once-daily trazodone extended-release caplets under fasting conditions. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 1438-49.
8. Karhu D, Gossen ER, Mostert A, Cronjé T, Fradette C. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of once-daily trazodone extended-release caplets in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 730-43.
9. Trittico 150 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato – compresse CONTRAMID, Prescribing Information. Accessed at http://www.torrinomedica.it/farmacischedetecniche/Trittico_150_mg.asp on June 11, 2016
10. Frecska E. Trazodone – it's multifunctional mechanism of action and clinical use. *Neuropsychofarmacol Hung* 2010; 12: 477-82.
11. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593-602.
12. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 155-62.
13. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of anti-depressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 16): 5-9.
14. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 28-40.
15. Mith D, Dempster C, Glanville J, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta analysis. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 396-404.
16. Parikh SV. Antidepressants are not created equal. *Lancet* 2009; 373: 700-1.
17. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746-58.
18. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, et al. Sertraline versus other antidepressants agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD006117.