

# Trattamento personalizzato dei fenotipi di depressione: ruolo del trazodone nella depressione con insonnia

## *Personalized treatment of depression phenotypes: role of trazodone in depression with insomnia*

RAFFAELE ANTONELLI INCALZI<sup>1</sup>, FILIPPO CARACI<sup>2,3</sup>, ALESSANDRO CUOMO<sup>4,5</sup>,  
ANDREA FAGIOLINI<sup>4\*</sup>, LUIGI FERINI STRAMBI<sup>6</sup>

\*E-mail: andrefagiolini@gmail.com

<sup>1</sup>Dipartimento di Geriatria, Università Campus Bio-Medico, Roma

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Catania, Catania

<sup>3</sup>Oasi Institute for Research on Mental Retardation and Brain Aging (IRCCS), Troina, Italy

<sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena, Siena

<sup>5</sup>Divisione di Psichiatria, Sistema Sanitario Nazionale della Lombardia, Mantova

<sup>6</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Università Vita e Salute San Raffaele, Milano

**RIASSUNTO. Scopo.** Questo articolo completa una serie di tre manoscritti relativi all'uso del trazodone nel disturbo depressivo maggiore (DDM). Il primo articolo ha fornito una guida clinica generale per l'uso del trazodone nel DDM. Il secondo ha valutato i diversi scenari clinici in cui il trazodone a rilascio prolungato (T-RP) o il trazodone OAD (Contramid®, Once-A-Day) possono essere più indicati. Questo terzo e ultimo articolo valuta le prove clinicamente rilevanti relative all'uso del trazodone nel DDM con insonnia. **Metodi.** Sono state svolte ricerche bibliografiche su Medline e Cochrane Library con le parole chiave "trazodone" e "depressione" e "insonnia", per identificare la letteratura più pertinente sull'uso del trazodone in pazienti con DDM e insonnia. Sono state inoltre valutate le schede tecniche europee e degli Stati Uniti. È stato attribuito più peso alle informazioni più rilevanti per la pratica clinica quotidiana. **Risultati.** Il trazodone è un farmaco efficace per i pazienti con DDM e insonnia, vista la sua capacità di azione sui sintomi depressivi in generale e sull'insonnia in particolare. **Discussione.** Il trazodone è efficace per il trattamento di un'ampia gamma di sintomi depressivi ed è particolarmente utile per i pazienti che presentano l'insonnia come uno dei sintomi della depressione. **Conclusioni.** Il trazodone migliora il sonno e la depressione ed è particolarmente utile per i pazienti i cui sintomi della depressione comprendono l'insonnia.

**PAROLE CHIAVE:** trazodone, insonnia, depressione.

**SUMMARY. Aim.** This paper completes a series of three manuscripts on the clinically relevant evidence of the use of trazodone in major depressive disorder. The first paper provided general clinical guidance on the use of trazodone in major depressive disorder. The second paper evaluated the different clinical scenarios in which trazodone prolonged-release or trazodone Contramid® once-a-day may be more indicated. This third and last paper evaluates the clinically relevant evidence about the use of trazodone in major depressive disorder (MDD) with insomnia. **Methods.** Medline and Cochrane Library searches were performed using the keywords 'trazodone' AND 'depression' AND 'insomnia', to identify the most relevant literature on the use of trazodone in patients with MDD and insomnia. European and the United States prescribing information was reviewed as well. More weight was given to the information that was deemed as most relevant for daily clinical practice. **Results.** Trazodone is an effective medication for patients with MDD and insomnia. **Discussion.** Trazodone is efficacious for the treatment of a broad array of depressive symptoms and is particularly useful for patients presenting with insomnia as one of the symptoms of depression. **Conclusions.** Trazodone improves sleep and depression and is particularly helpful for patients whose symptoms of depression include insomnia.

**KEYWORDS:** trazodone, insomnia, depression.

## INTRODUZIONE

Il DSM-5 permette la diagnosi di episodio depressivo maggiore in ogni persona che abbia esperito, per almeno due settimane, quasi ogni giorno e per la maggior parte del giorno, cinque o più sintomi che includano umore depresso e/o riduzione degli interessi<sup>1</sup>. È da notare che tutti i sintomi, a ecce-

zione dell'umore depresso, includono almeno due sotto-sintomi. Ciò significa che due persone con diagnosi di disturbo depressivo maggiore (DDM) potrebbero non avere un singolo sintomo in comune. Prendendo in considerazione solo i 9 sintomi elencati nei criteri DSM-5 per l'episodio depressivo maggiore (pur tenendo presente che la maggior parte dei pazienti hanno invece diagnosi o sintomi di altre malattie men-

tali, in comorbidità), esistono 227 possibili profili di sintomi, nell'ambito della stessa diagnosi di episodio depressivo maggiore in corso di DDM; considerando i sintomi quali sonno, appetito e cambiamenti psicomotori, che possono essere alterati sia nel senso di un aumento che nel senso di una diminuzione, il numero di profili unici sale a 945 e, tenendo conto dei sotto-sintomi di tutti i criteri, si ottengono 16.400 possibili profili per una diagnosi di MDD. Fried et al.<sup>2</sup> hanno valutato il numero di profili di sintomi riportati da 3703 pazienti ambulatoriali depressi all'inizio del primo stadio di trattamento dello studio STAR-D, identificando 1030 possibili profili di sintomi. Di questi, 864 (83,9%) erano condivisi da meno di 6 pazienti e 501 (48,6%) erano rappresentati in un solo individuo. Il profilo sintomatico più comune aveva una frequenza di solo l'1,8%. La sostanziale variabilità dei sintomi in individui che ricevono la stessa diagnosi mette in discussione lo stato della MDD come sindrome coerente e specifica, oltre a offrire una potenziale spiegazione della difficoltà di scegliere a priori (per es., senza seguire una pratica di trial-and-error) un trattamento efficace. È comunque interessante che tutti i 10 sottotipi più frequenti includevano l'insonnia<sup>2</sup>.

I pazienti con depressione possono dunque mostrare sintomi come:

- umore depresso (per bambini e adolescenti, questo può anche manifestarsi come umore irritabile);
- ridotto interesse, riduzione o perdita di piacere in quasi tutte le attività (anedonia);
- appiattimento o perdita di reattività affettiva del paziente (per es., dell'espressione emotiva);
- agitazione psicomotoria o irrequietezza;
- insonnia iniziale;
- insonnia centrale;
- insonnia terminale;
- ipersonnia;
- ritardo psicomotorio;
- significativi cambiamenti di peso o disturbi dell'appetito; per i bambini, ciò può significare non riuscire a raggiungere l'aumento di peso atteso;
- fatica o perdita di energia;
- sentimenti di inutilità;
- indecisione;
- diminuita capacità di pensare o di concentrarsi;
- pensieri ricorrenti di morte, idee suicidarie ricorrenti senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o un piano specifico per il suicidio.

I sintomi di depressione possono combinarsi in diversi modi in diversi individui, generando quindi fenotipi clinici molto diversi. Per esempio, un paziente con insonnia è di solito molto diverso (e richiede spesso un trattamento diverso) da uno con ipersonnia; un paziente con riduzione dell'energia è diverso da uno con agitazione, ansia e aumento dell'energia; un paziente con prevalenti deficit cognitivi è diverso da un paziente con prevalente riduzione degli interessi, e così via. Una tipica e frequente presentazione della depressione è quella in cui i pazienti lamentano insonnia, che può essere iniziale e/o centrale, e/o terminale (risvegli presto al mattino, con sonno non percepito come riposante).

Discuteremo l'efficacia clinica di trazodone in questo particolare sottotipo di depressione nel seguito di questo articolo.

## PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE DI TRAZODONE

### Farmacodinamica

Il trazodone è un antagonista del recettore della serotonina 5-HT<sub>2A</sub> e del recettore  $\alpha$ 1-adrenergico. Il trazodone è anche un inibitore della ricaptazione della serotonina (SRI) e, con minore affinità, un antagonista/agonista inverso del recettore istaminergico H<sub>1</sub>. Queste attività diventano dunque significative solo quando il farmaco viene usato a dosi adeguate (di solito superiori a 150 mg/die)<sup>3</sup>.

L'antagonismo al recettore 5-HT<sub>2A</sub> e l'inibizione della ricaptazione della serotonina classificano trazodone come antagonista della serotonina e inibitore della ricaptazione (SARI). Trazodone è un antagonista della maggior parte dei recettori a cui si lega, con l'importante eccezione del recettore 5-HT<sub>1A</sub>, dove agisce come agonista parziale, come il buspirone e tandospirone, ma con un'attività intrinseca comparativamente maggiore<sup>4,5</sup>. Il trazodone agisce anche come antagonista dei recettori 5-HT<sub>2B</sub><sup>6</sup>, un sottotipo recettoriale che è stato recentemente considerato come un nuovo target farmacologico nel trattamento della depressione<sup>6</sup>. Il trazodone non ha affinità clinicamente significative per i recettori muscarinici dell'acetilcolina, quindi non determina effetti collaterali anticolinergici come ritenzione urinaria, stitichezza, xerostomia, esacerbazione dei sintomi del glaucoma a angolo chiuso, ecc. L'inibizione della ricaptazione della serotonina si verifica a dosi moderate – elevate di trazodone (nell'adulto, a partire da 150 mg/die)<sup>6</sup>. Le dosi di trazodone inferiori a quelle efficaci per l'azione antidepressiva sono frequentemente utilizzate – con successo – per il trattamento dell'insonnia nella depressione. Le basse dosi sfruttano l'attività antagonista del trazodone sui recettori 5-HT<sub>2A</sub>, H<sub>1</sub> e  $\alpha$ 1-adrenergici, ma non sfruttano adeguatamente le sue proprietà di inibizione del trasportatore della serotonina, SERT, o del recettore 5-HT<sub>2C</sub>, che sono più deboli<sup>6</sup>. Poiché l'insonnia è uno dei sintomi attivi o residui più frequenti della depressione dopo il trattamento con un SSRI, trazodone viene spesso usato anche in combinazione con altri antidepressivi<sup>7</sup>. Il blocco  $\alpha$ 1-adrenergico può causare alcuni effetti collaterali come ipotensione ortostatica e sedazione<sup>7</sup>. Tuttavia, tale blocco  $\alpha$ 1-adrenergico può anche essere utile, in azione sinergica con l'antagonismo sui recettori 5-HT<sub>2A</sub> e H<sub>1</sub>, per l'effetto ipnotico o per i pazienti con concomitante agitazione<sup>8</sup>.

Il metabolita mCPP è un agonista non selettivo della maggior parte dei recettori della serotonina<sup>9</sup>. L'mCPP è il principale metabolita attivo del trazodone, modula selettivamente il recettore della serotonina ed è un agente di rilascio della serotonina che potrebbe svolgere un ruolo nel suo effetto terapeutico<sup>10-12</sup>. Tuttavia, esistono anche ipotesi opposte a quella citata sopra, che postulano che l'mCPP possa addirittura antagonizzare l'efficacia del trazodone, oltre che produrre ulteriori effetti collaterali<sup>13-17</sup>. Di solito, i livelli plasmatici di trazodone sono comunque almeno 10 volte superiori a quelli di mCPP<sup>18</sup>.

Nella nuova classificazione dei farmaci psicotropi (Neuroscience-based Nomenclature - NbN), recentemente elaborata dallo European College of Neuropsychopharmacology, il profilo farmacodinamico del trazodone è stato recentemente definito come multimodale<sup>19</sup>. Tale nuovo sistema di classificazione degli psicofarmaci è basato sul meccanismo d'azione e non più soltanto sull'utilizzo della vecchia no-

### *Trattamento personalizzato dei fenotipi di depressione: ruolo del trazodone nella depressione con insonnia*

menclatura derivante dalle categorie ATC e dalle indicazioni ottenute negli studi registrativi. Secondo la nuova classificazione NbN, ogni psicofarmaco deve essere primariamente classificato a seconda del target farmacologico e del meccanismo d'azione utilizzando 4 ulteriori dimensioni ovvero: 1) indicazioni approvate; 2) efficacia e reazioni avverse; 3) attività neurobiologica; 4) note pratiche che possono contenere informazioni rilevanti per l'uso del farmaco nella pratica clinica (per es., dosaggio e possibili interazioni farmacologiche). Secondo la classificazione NbN un farmaco antidepressivo come il trazodone può essere definito come multimodale poiché interagisce con  $\geq 2$  target farmacologici (SERT, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>) ed è caratterizzato da  $\geq 2$  meccanismi d'azione (inibizione del trasportatore della serotonina, agonismo/antagonismo a livello di recettori metabotropici). Questo nuovo sistema di classificazione NbN è più rispondente all'approccio dimensionale correntemente utilizzato nella pratica clinica e potrà essere costantemente aggiornato in base alle nuove conoscenze sulla neurobiologia dei diversi disturbi neuropsichiatrici e sul profilo d'attività neurobiologica dei diversi psicofarmaci<sup>19,20</sup>. In particolare, negli ultimi 5 anni si è assistito a una profonda evoluzione delle ipotesi patogenetiche della depressione, dalla prima ipotesi monoaminergica alla sua integrazione con l'ipotesi "neurotrofica", fino ai recenti studi sul ruolo centrale dell'attivazione della microglia e dei processi di neuroinfiammazione nella resistenza al trattamento<sup>21</sup>. L'NbN sta progressivamente aggiornando le sezioni "Attività neurobiologica" per i vari psicofarmaci; è interessante notare come recenti studi suggeriscano nuovi meccanismi d'azione per il trazodone che, oltre all'azione a livello "neurale", eserciterebbe una specifica azione a livello gliale riducendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-6), promuovendo inoltre il rilascio di lattato e di fattori neurotrofici come il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) attraverso l'attivazione dei recettori 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A/C</sub> e la stimolazione della via di AKT<sup>22</sup>. Questi studi preclinici permettono di comprendere meglio il profilo farmacodinamico multimodale del trazodone e la sua attività neuroprotettiva, che diventano particolarmente rilevanti nel trattamento della depressione nell'anziano.

#### **Farmacocinetica**

Il trazodone è ben assorbito dopo somministrazione orale. Se il trazodone è ingerito a stomaco pieno, si verifica un allungamento nel  $T_{max}$  con un aumento nella  $C_{max}$ , senza effetto sulla quantità totale del farmaco assorbito, valutata come AUC.

#### *Trazodone a rilascio immediato*

La singola dose di trazodone 50 mg a rilascio immediato ha dimostrato un picco di assorbimento ( $C_{max}$ ) di 769 ng/ml 1,3 ore dopo somministrazione (tempo alla massima concentrazione -  $T_{max}$ ), un'area sotto la curva (AUC) di 5148 ng/ml/h e un'emivita ( $t_{1/2}$ ) di circa 9 ore<sup>23</sup>.

Dopo somministrazione nel giovane di trazodone a rilascio immediato, 100 mg in dose singola, si raggiunge un  $C_{max}$  di 1200 ng/ml (1,2  $\mu$ g/ml) con un  $T_{max}$  a 1 ora. L'AUC è di 7,3 g/ml/h e l'emivita è di 6,6 ore<sup>24</sup>.

Dopo somministrazione orale singola nell'anziano di trazodone 100 mg, viene raggiunta una  $C_{max}$  di 1,6  $\mu$ g/ml, con un  $T_{max}$  a circa 1,5 ore dopo l'assunzione e una AUC<sub>0</sub> di circa 17000 ng/ml/h. Dopo somministrazione ripetuta, il  $T_{max}$  e l'AUC restano praticamente invariati, il  $C_{max}$  è di circa 2  $\mu$ g/ml. L'emivita è di 9-11 ore<sup>24</sup>.

#### *Trazodone a rilascio prolungato*

Dopo somministrazione orale singola di trazodone a rilascio prolungato 75 mg, viene raggiunta una  $C_{max}$  di circa 0,7 mg/ml (700ng/mL), con un  $T_{max}$  a 4 ore dopo l'assunzione e una AUC di circa 8 mg/ml/h (8000 ng/mL/h). Dopo somministrazione orale singola di trazodone a rilascio prolungato 150 mg, viene raggiunta una  $C_{max}$  di circa 1,2 mg/ml (1200 ng/mL), con un  $T_{max}$  a 4 ore dopo l'assunzione. L'emivita è di circa 12 ore e l'AUC è di circa 18 mg/ml/h (18000 ng/mL/h). Per i pazienti che hanno bisogno di una dose superiore a 150 mg, è necessario somministrare il farmaco due volte al giorno. La biotrasformazione è soprattutto epatica con escrezione renale (75%) e biliare (20%)<sup>24-29</sup>.

I valori  $C_{max}$  e AUC di trazodone, 150 mg a rilascio prolungato sono risultati lievemente più bassi di quelli ottenuti dopo singola ingestione a stomaco pieno<sup>30</sup>. Valutazioni condotte allo steady state hanno dimostrato che l'assorbimento di una compressa di 150 mg a rilascio prolungato una volta al giorno è bioequivalente a tre compresse al giorno di 50 mg a rilascio immediato<sup>24-29</sup>.

#### *Trazodone Contramid® once-a-day*

La tecnologia Contramid® permette il rilascio controllato di trazodone nell'arco delle 24 ore, riducendo le concentrazioni plasmatiche di picco ( $C_{max}$ ) e le conseguenti fluttuazioni della concentrazione. Le compresse a struttura Contramid® contengono amido ad alto amilosio reticolato e si gonfiano leggermente in acqua, per mantenere l'integrità strutturale e l'elasticità, che favorisce la tollerabilità gastrointestinale<sup>25-29</sup>. La potenziale sicurezza ed efficacia del trazodone-OAD (Contramid®) è stata valutata in diversi studi di fase I, dose-effetto, proporzionalità, crono-farmacocinetica e bio-equivalenza. La concentrazione ematica è risultata proporzionale per dosaggi compresi tra 75 e 375 mg. La formulazione Contramid® riduce la concentrazione massima ( $C_{max}$ ) fornendo allo stesso tempo un'equivalente esposizione. La riduzione della  $C_{max}$  riduce l'insorgenza di effetti collaterali correlati alle elevate concentrazioni plasmatiche prodotte dalle formulazioni a rilascio immediato (IR). Le compresse di trazodone-OAD mantengono le proprietà di rilascio controllato anche quando vengono spezzate, consentendo la titolazione della dose anche a partire da 75 mg una volta al giorno, nei casi in cui non sia opportuno iniziare alla dose standard di 150 mg alla sera. Il farmaco viene preferibilmente somministrato prima di coricarsi<sup>25-29</sup>. Dopo somministrazione di trazodone-OAD, viene raggiunta allo steady state (somministrando a 300mg/die per 11 giorni consecutivi) una  $C_{max-ss}$  (massima concentrazione plasmatica allo stato stazionario) di 2068,0 $\pm$ 635,7 ng/ml, con un  $T_{max}$  (tempo di raggiungimento della concentrazione massima) di 7,57 $\pm$ 2,3 ore e un' AUC ss (area sotto la curva allo stato stazionario) pari a 31671,32 $\pm$ 10120,98 ng\*mL/h<sup>25-29</sup>.

L'area sotto la curva (AUC) dopo somministrazione di trazodone-OAD 300 mg una volta al giorno per una settimana (media $\pm$ SD AUC<sub>ss</sub> = 29131 $\pm$ 9931 ng/h/mL) è equivalente a quella di Trazodone IR 100 mg tre volte al giorno (media $\pm$ SD AUC<sub>ss</sub> = 33058 $\pm$ 8006 ng $\cdot$ h/mL)<sup>25-29</sup>. La C<sub>max</sub> and C<sub>min</sub> allo steady state non sono invece equivalenti dopo somministrazione di trazodone 100 mg IR 3 volte al giorno (media $\pm$ SD C<sub>max,ss</sub> = 3118 $\pm$ 758 ng/mL, C<sub>min,ss</sub> = 843 $\pm$ 274 ng/mL) e trazodone-OAD 300 mg una volta al giorno (media $\pm$ SD C<sub>max,ss</sub> = 1812 $\pm$ 621 ng/mL, C<sub>min,ss</sub> = 674 $\pm$ 355 ng/mL) per una settimana<sup>25-29</sup>.

## Metabolismo

Studi in vitro su microsomi epatici umani mostrano che il trazodone è metabolizzato in un metabolita attivo, l'mCPP dal CYP3A4<sup>24,28</sup>. Il metabolita mCPP ha un'alta affinità per diversi recettori della serotonina (5HT<sub>2C</sub> > 5HT<sub>3</sub> > 5HT<sub>2A</sub> > 5HT<sub>1B</sub> > 5HT<sub>1A</sub> > 5HT<sub>1D</sub>), dove funziona principalmente come agonista, a differenza del trazodone che agisce come antagonista sui recettori 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>. Le azioni farmacologiche dell'mCPP possono contribuire agli effetti farmacologici propri del trazodone e potrebbero teoricamente mitigare le azioni antagoniste dirette del trazodone sui recettori 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>. Tuttavia, i livelli plasmatici e cerebrali di mCPP sembrano essere inferiori al 10% rispetto a quelli del trazodone stesso<sup>31</sup>. Pertanto, le azioni antagoniste del trazodone possono superare gli effetti dell'mCPP e bloccare qualsiasi azione agonista che l'mCPP può avere sui recettori 5HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>. Altre vie metaboliche che possono essere coinvolte nel metabolismo del trazodone non sono state ancora ben caratterizzate<sup>25,28</sup>.

## Eliminazione

Circa il 60-70% di trazodone cloridrato marcato con C<sup>14</sup> è escreto nelle urine entro due giorni e il 9-29% nelle feci per 60-100 ore<sup>24,25,27-29</sup>.

## Interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche

Trazodone è un substrato dell'enzima citocromo P450-3A4. Sono state riportate interazioni farmacologiche con gli inibitori del citocromo P450-3A4, come eritromicina, ketoconazolo e ritonavir, che portano a un aumento della concentrazione plasmatica di trazodone. Al contrario, la carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di trazodone. La somministrazione concomitante con altri farmaci antidepressivi come i triciclici (TCA), gli inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO) o fluoxetina dovrebbe essere evitata per il rischio di sviluppare la sindrome serotoninergica e i possibili effetti avversi cardiovascolari. Tuttavia, i benefici di una somministrazione concomitante con un TCA o un SSRI possono superare i potenziali rischi grazie al sinergismo con potenziamento che si può realizzare attraverso la combinazione dei diversi meccanismi d'azione dei due antidepressivi e alla possibile riduzione di effetti avversi come ansia, insonnia, disfunzione sessuale, legati alla possibile attivazione dei recettori 5-HT<sub>2A</sub>, che possono essere prevenuti dall'azione antagonista del trazodone su questi recettori. In

particolare, l'interazione tra trazodone, citalopram e fluoxetina è stata studiata in 97 pazienti con sindrome depressiva per un periodo di 1 anno<sup>32</sup>. I risultati di questo studio hanno mostrato che l'uso di citalopram e fluoxetina in associazione con trazodone non ha avuto un impatto significativo sulle concentrazioni sieriche di trazodone; inoltre, non sono stati riportati casi di cefalea, sedazione diurna, affaticamento o sindrome serotoninergica nel corso dello studio. L'effetto della somministrazione a breve termine di ritonavir (4 dosi da 200 mg) sulla farmacocinetica di una singola dose di trazodone (50 mg) è stato studiato in 10 soggetti sani. La C<sub>max</sub> del trazodone è aumentata del 34%, l'AUC è aumentata di 2,4 volte, l'emivita è aumentata di 2,2 volte e la clearance è diminuita del 52%. Sono stati osservati effetti avversi inclusi nausea, ipotensione e sincope quando ritonavir e trazodone sono stati somministrati contemporaneamente<sup>33</sup>. La claritromicina, potente inibitore del CYP3A4, aumenta l'AUC e l'emivita del trazodone con un potenziamento degli effetti sedativi di questo farmaco<sup>34</sup>. Sarebbe pertanto opportuno un dimezzamento del dosaggio di trazodone in caso di co-somministrazione di claritromicina, in particolare negli anziani. La carbamazepina interagisce col CYP3A4. Dopo la co-somministrazione di carbamazepina 400 mg/die con trazodone da 100 mg a 300 mg al giorno, la carbamazepina ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di trazodone del 76% e del 60%, rispettivamente, rispetto ai valori rilevati prima di iniziare il trattamento con carbamazepina<sup>35</sup>. Ciò dovrebbe teoricamente portare a un aumento delle concentrazioni di mCPP. Sono stati inoltre descritti in letteratura due casi di possibile interazione tra l'SNRI venlafaxina e il trazodone, ovvero il rischio di sviluppare una sindrome serotoninergica<sup>36</sup> o insufficienza epatica acuta dopo 4 mesi di co-trattamento<sup>37</sup>. Il monitoraggio costante della funzionalità epatica diventa pertanto un passaggio essenziale nei pazienti che assumono sia trazodone che venlafaxina. Il trazodone non dovrebbe essere co-somministrato con antipsicotici di prima generazione come la clorpromazina e la trifluoperazina per l'aumentato rischio di ipotensione legato al blocco dei recettori  $\alpha$ 1-adrenergici. Infine, il trazodone può determinare, attraverso meccanismi non precisati, una diminuzione dell'International normalized ratio (INR) nei pazienti che assumono warfarin o, viceversa, un significativo aumento dell'INR quando il trazodone viene sospeso<sup>38</sup>. Il monitoraggio costante dell'INR diventa pertanto fondamentale nei pazienti (in particolare anziani) che assumono sia trazodone che warfarin<sup>39</sup>.

## Ruolo del trazodone nella depressione con insonnia

L'incidenza dell'insonnia e la sua importanza medica è spesso sottovalutata. Per esempio, è stato dimostrato che nella popolazione anziana, l'insonnia è molto frequente ed è associata a un significativo aumento della necessità di ricovero in residenze assistite, della morbilità e della mortalità<sup>40</sup>.

In uno studio su 944 pazienti con disturbi depressivi, il 93% dei partecipanti aveva almeno un sintomo di insonnia, mentre il 64,1% presentava contemporaneamente insonnia precoce, centrale e tardiva. I pazienti con insonnia avevano anche livelli più elevati di altri sintomi, inclusi i sintomi core, i sintomi somatici e di ansia e l'ideazione suicidaria, nonché una maggiore gravità globale e una più alta incidenza di disturbi fisici<sup>41</sup>. Altri studi hanno confermato l'alta prevalenza

*Trattamento personalizzato dei fenotipi di depressione: ruolo del trazodone nella depressione con insonnia*

di insonnia in pazienti con depressione, con stime che suggeriscono che il 65% dei pazienti ambulatoriali e il 90% dei pazienti ricoverati con depressione maggiore ha anche insonnia<sup>42-44</sup>.

Il trazodone viene ampiamente ed efficacemente utilizzato nel trattamento del disturbo depressivo maggiore con insonnia, come dimostrato in molti studi su pazienti depressi. I primi studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia del trazodone per il trattamento dell'insonnia, qualità del sonno e "facilità di dormire" tra le popolazioni depresse sono stati condotti negli anni '80<sup>45-50</sup>. Altri studi hanno successivamente valutato l'uso del trazodone nei pazienti depressi, confermando la sua efficacia nel trattamento dell'insonnia associata alla depressione o indotta da altri farmaci<sup>51-58</sup>. Per esempio, in uno studio aperto, randomizzato e controllato, 75 soggetti sono stati trattati con trazodone 50 mg/die per due settimane, e poi randomizzati a 50, 75 o 100 mg/die per le restanti quattro settimane. Tutte le dosi hanno migliorato i sintomi del sonno, secondo gli items del sonno sulla scala di valutazione della depressione di Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale-HDRS), ma il risultato ottimale è stato raggiunto a 100 mg/die di trazodone<sup>51</sup>.

Nel 2003, Saletu-Zylharz et al.<sup>59</sup> hanno trattato 549 pazienti con 50-300 mg di trazodone a rilascio prolungato, riferendo un miglioramento significativo nei punteggi della scala HDRS relativi a ansia e insonnia in sei settimane. Successivamente, in uno studio controllato vs placebo sono stati randomizzati 206 pazienti con disturbo depressivo maggiore a ricevere da 150 a 375 mg di trazodone, osservando miglioramenti significativi nell'insonnia media e tardiva<sup>60</sup>.

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, ha confrontato trazodone a rilascio immediato a 50-400 mg/die e fluoxetina a 20-40 mg/die, in pazienti con DDM, riscontrando miglioramenti comparabili per entrambi i farmaci e dimostrando che i punteggi nella scala HDRS per i disturbi del sonno sono migliorati significativamente di più nei pazienti trattati con trazodone rispetto ai pazienti trattati con fluoxetina<sup>61</sup>. Altri due studi randomizzati in doppio cieco in pazienti con DDM, hanno confrontato trazodone a rilascio prolungato con paroxetina<sup>62</sup> e sertralina<sup>63</sup>, dimostrando che T-RP è efficace quanto la paroxetina e la sertralina nel ridurre i sintomi depressivi, misurati con la scala HDRS e Montgomery Asberg Depression Rating (MADRS), ma evidenziando specifici vantaggi per i pazienti con concomitanti disturbi del sonno.

Uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato l'efficacia del rilascio immediato di trazodone (intervallo di dose 150-400 mg/die, dopo titolazione) e venlafaxina, in un campione di 225 soggetti con DDM<sup>64</sup>. Sia il trazodone che la venlafaxina sono risultati significativamente migliori rispetto al placebo in termini di cambiamenti nei punteggi H. Rispetto alla venlafaxina, il trazodone ha mostrato un maggior effetto sui disturbi del sonno, mentre la venlafaxina è risultata superiore in termini di miglioramento dei disturbi cognitivi e del ritardo psicomotorio. Uno studio in doppio cieco, randomizzato, di 6 settimane, con soggetti con DDM moderata o grave, non ha trovato differenze nei punteggi HDRS e del Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) tra trazodone e bupropione, ma ha osservato che i pazienti con trazodone hanno mostrato miglioramenti significativamente maggiori nei punteggi HDRS e CGI-S il giorno 7, rispetto ai pazienti con bupropione, a causa degli effetti benefici del trazodone sul sonno<sup>65</sup>. Uno studio in doppio

cieco, randomizzato, controllato con placebo ha valutato l'efficacia e la sicurezza della formulazione once-a-day (Trazodone Contramid®, T-COAD)<sup>66</sup>. Lo studio ha reclutato 412 pazienti con MDD, che sono stati trattati per 6 settimane con T-COAD a 150-375 mg/die versus placebo. La dose massima giornaliera media di T-COAD somministrata durante lo studio è stata di 310 mg. Il miglioramento dei punteggi HDRS è risultato significativamente maggiore con T-COAD rispetto al placebo, con una differenza statisticamente significativa già presente dopo la prima settimana di trattamento e poi mantenuta per tutto lo studio. Inoltre, T-COAD ha mostrato una percentuale più alta di responder, secondo i criteri HDRS, e una maggiore diminuzione della variazione rispetto al basale dell'item relativo a umore depresso (nella scala HDRS), nel punteggio totale della CGI-S e nel punteggio totale della scala MADRS. I sintomi della scala di Hamilton con il massimo miglioramento erano: insonnia, sensi di colpa e umore depresso. Gli item della MADRS con il massimo miglioramento sono stati: riduzione del sonno, tensione interiore, tristezza segnalata e pensieri suicidi. L'efficacia antidepressiva di T-COAD è risultata indipendente dalla gravità basale dell'insonnia e dal miglioramento dell'insonnia, dimostrando quindi che il farmaco funziona bene nel trattamento dell'insonnia associata alla depressione e ha anche attività antidepressiva diretta. La tollerabilità di T-COAD è risultata buona. I più frequenti effetti collaterali sono stati cefalea e sonnolenza, che tuttavia tendevano a diminuire nel tempo. Durante lo studio non sono stati osservati gravi eventi avversi correlati al trattamento né anomalie dell'ECG clinicamente significative o altre anomalie significative negli esami di laboratorio<sup>66</sup>.

Uno studio randomizzato in doppio cieco ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di T-COAD e venlafaxina XR nel trattamento di pazienti con MDD<sup>67</sup>. L'endpoint primario di efficacia dello studio era la dimostrazione della non inferiorità di trazodone OAD rispetto a venlafaxina XR, valutata come variazione tra il punteggio basale e quello della visita finale (giorno 56) del punteggio totale della scala HAMD-17. I pazienti randomizzati sono stati 166 T-COAD 300 mg/die e 158 a venlafaxina XR 75-225 mg/die. Entrambi i farmaci hanno mostrato una valida efficacia in termini di riduzione del punteggio totale HAMD-17 al giorno 56 (ITT, Intent-To-Treat: trazodone OAD -12,9±6,82, venlafaxina XR -14,7±6,56; PP, Per Protocol: trazodone OAD -15,4±5,32, venlafaxina XR -16,4±5,39). I pazienti trattati con T-COAD hanno raggiunto una riduzione statisticamente significativa del punteggio HAMD-17 dopo soli 7 giorni di trattamento. I risultati relativi ai punteggi medi del disturbo del sonno, sottosezione della HAMD-17, hanno mostrato una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo T-COAD rispetto al gruppo venlafaxina XR nella popolazione ITT a 7, 21 e 35 giorni e nella popolazione PP anche a 56 giorni.

Tre studi<sup>52,54,57</sup> hanno valutato gli effetti del trazodone sull'insonnia indotta da farmaci come gli IMAO o gli SSRI, in pazienti con disturbo depressivo maggiore, dimostrando la sua efficacia e sicurezza nel trattamento dell'insonnia. È comunque necessaria la massima cautela nell'associazione fra trazodone e IMAO.

Giannaccini et al.<sup>68</sup> hanno studiato la relazione tra melatonina e trazodone in un gruppo di 17 pazienti con insonnia associata a disturbi dell'umore e riferito che il trazodone ha normalizzato il sonno e umore, interagendo con la melatonina. In-

fine, alcuni studi<sup>45,69,70</sup> hanno impiegato misure polisonnografiche oggettive (PSG) evidenziando la capacità di trazodone a migliorare il sonno profondo (aumento dell'onda lenta), senza influenzare la normale architettura del sonno.

## CASI CLINICI

### Caso 1: Sara, 41 anni, DDM con insonnia centrale e finale, trattata con trazodone OAD (once-a-day, Contramid®)

Sara è una paziente di 41 anni con storia di depressione maggiore ricorrente che si presenta all'ambulatorio di psichiatria.

*“Dottore, non ce la faccio più. Alla sera mi addormento ma mi risveglio dopo 2 o 3 ore e poi al mattino presto, alle 3, le 4... poi non mi riaddormento più... Ho provato con la melatonina ma non funziona e piango tutto il giorno, mi sento giù, la mattina quando suona la sveglia è una tragedia. Non riesco proprio ad affrontare la giornata. Sono inquieta, mangio in continuazione, non riesco a concentrarmi, non ho più la mente lucida. Non mi piace più niente, nemmeno le cose che prima mi davano gioia. E poi sono sempre stanca, mi sento inutile, fragile. Il mio medico di famiglia mi ha prescritto un antidepressivo ma non funzionava sul sonno. Mi ha dato un'altra medicina ma mi faceva sentire ancora più confusa. Poi me ne ha dato un altro ma sono ingrassata 5 kg in 3 settimane.*

Sara è stata trattata prima con un SSRI, poi con SSRI e benzodiazepina e quindi con mirtazapina. L'SSRI avrebbe potuto far migliorare la depressione, e indirettamente il sonno, ma i tempi per il miglioramento del sonno non erano compatibili con le esigenze di questa paziente. La benzodiazepina avrebbe potuto migliorare il sonno, in attesa dell'entrata in funzione dell'SSRI ma ha determinato ottundimento e difficoltà di concentrazione. Mirtazapina avrebbe potuto funzionare sia sul sonno che sulla depressione ma ha determinato rapido aumento di peso.

#### Terapia impostata e outcome

Si decide di trattare la paziente con trazodone OAD (once a day, Contramid®), 150 mg alla sera, successivamente aumentato a 225 mg e poi a 300 mg. Il farmaco migliora l'insonnia centrale e terminale, l'irrequietezza durante il giorno e, gradualmente, tutti gli altri sintomi depressivi, fino a completa risoluzione della sindrome depressiva.

### Caso 2: Marco, 32 anni, DDM con insonnia iniziale e centrale (caso clinico virtuale, a scopo didattico)

Marco è un paziente di 28 anni che si presenta all'ambulatorio del medico di base.

*“Dottore, sono esausto. Da due mesi, dormo male. Vado a letto e spero di addormentarmi ma non c'è verso. Come minimo, mi ci vogliono due ore... e poi dopo un'ora o due, mi sveglio di nuovo. Non so proprio come fare. Alla fine, mi addormento alle 3 e la mattina non mi vorrei mai svegliare. Arrivo sempre tardi al lavoro e comunque non riesco più a fare le cose di prima. Sono stanco, svogliato, affaticato. Starei a dormire tutto il giorno. Non mi interessa niente e sono triste. Si vede anche da fuori... tutti mi chiedono cosa*

*mi è successo. Dicono che ho il volto triste, affaticato. La mia vita è cambiata... Mia mamma dice che sono depresso, proprio come è stata lei. Come posso fare a tornare quello di prima? MI accontenterei di poter dormire un po'...*

Marco soddisfa i criteri per un episodio depressivo maggiore, con insonnia iniziale e centrale. Il medico raccoglie un'anamnesi completa e non emerge alcuna storia di episodi maniacali, per cui viene diagnosticato un disturbo depressivo maggiore.

#### Terapia impostata e outcome

Vista la presenza di un episodio depressivo maggiore con insonnia iniziale e centrale, e di stanchezza e affaticamento durante il giorno, si decide di prescrivere trazodone a rilascio prolungato, iniziando a 75 mg alla sera, prima di coricarsi. L'insonnia migliora fin dal primo giorno. Dopo una settimana, si decide di aumentare la dose a 150 mg, sempre la sera prima di coricarsi, in modo da controllare meglio gli altri sintomi depressivi, con risoluzione degli stessi nell'arco di un mese.

### Caso 3: Angela, 72 anni, DDM con insonnia iniziale, centrale e finale, trattata con trazodone-OAD

Angela è una paziente di 72 anni visitata in ospedale, in consulenza, dopo un intervento per frattura del femore e una polmonite.

*“Buongiorno dottore, finalmente è venuto. Sono 10 giorni che non chiudo occhio. Dormivo abbastanza bene dopo l'operazione ma poi ho cominciato a svegliarmi alle 3 e, piano piano, non riesco più nemmeno a addormentarmi. Non so proprio come fare. Mi vogliono mandare a casa, ma come faccio se non dormo? E poi ho paura. Con questa gamba. Vede? Non riesco nemmeno a parlare da quanto mi viene da piangere. E che peso sarò per mio marito e i miei figli? Tutta colpa mia. Dovevo stare attenta a non inciampare. E poi mi sono presa anche una brutta polmonite. I dottori dicono che sono in fase di guarigione ma è più di un mese che sono in ospedale e non ne posso più. Non so più come far passare il tempo. Non guardo più la televisione, non ho voglia di leggere libri. Sono qui, inquieta tutto il giorno, triste. E poi la notte non dormo... come posso fare?*

Angela soddisfa i criteri per un episodio depressivo maggiore, con insonnia iniziale, centrale e finale. Dall'anamnesi, risulta un altro episodio depressivo circa 15 anni prima, dopo la diagnosi di un tumore, ancora in remissione. Non risultano episodi contropolari.

#### Terapia impostata e outcome

Vista la presenza di un episodio depressivo maggiore con insonnia iniziale, centrale e terminale, e di irrequietezza durante il giorno, si decide di prescrivere trazodone-OAD iniziando a 75 mg (mezza compressa da 150 mg) alla sera. L'insonnia migliora rapidamente. Dopo una settimana, viene valutata l'opportunità di aumentare la dose a 150 mg, ma la paziente presenta un chiaro miglioramento anche degli altri sintomi depressivi, per cui, vista la sua età, si decide di attendere prima di aumentare la dose e si assiste alla risoluzione dei sintomi nell'arco di 5 settimane. In altri casi, in base alla tollerabilità ed efficacia, è invece opportuno aumentare gradualmente il dosaggio, anche nei pazienti anziani.

*Trattamento personalizzato dei fenotipi di depressione: ruolo del trazodone nella depressione con insonnia*

## DISCUSSIONE ED EXPERT OPINION

Trazodone è un inibitore della ricaptazione e antagonista dei recettori serotoninergici 5-HT<sub>2a</sub> e 5-HT<sub>2c</sub> (SARI), nonché antagonista di diversi altri recettori tra cui 5-HT<sub>2B</sub>,  $\alpha$ 1A,  $\alpha$ 2C e agonista parziale al recettore 5HT<sub>1A</sub>. Il trazodone è un farmaco multifunzionale con azioni dose-dipendenti. A basse dosi il trazodone agisce principalmente sui recettori 5-HT<sub>2A</sub>, H1 e  $\alpha$ 1 come farmaco sedativo-ipnotico. Una volta che la dose viene aumentata per raggiungere un livello in grado di bloccare il SERT, il trazodone diventa un antidepressivo. A differenza degli SSRI e degli SNRI, il trazodone è dunque associato all'inibizione simultanea del trasportatore della serotonina e dell'antagonismo del recettore 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>, che contribuisce all'efficacia antidepressiva e aumenta la sua tollerabilità, riducendo il rischio di insonnia, disfunzione sessuale e ansia che sono spesso associati alla stimolazione 5-HT<sub>2A/2C</sub>. Le proprietà antagoniste dei recettori alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub>-adrenergici e H1 contribuiscono all'effetto sul sonno del trazodone, che può essere ulteriormente potenziato dall'antagonismo del 5-HT<sub>2A</sub>. Il trazodone ha, dunque, potenzialità su molteplici sintomi depressivi, con effetti dipendenti dalla dose, e che permettono un trattamento personalizzato a seconda dei sintomi con i quali un paziente si presenta. Nelle sue diverse formulazioni, trazodone permette inoltre un'azione "chirurgica" su specifici sintomi. Per esempio, un paziente con insonnia iniziale e/o centrale e faticabilità durante il giorno, potrà beneficiare del trazodone a rilascio prolungato, che esercita la sua azione soprattutto nelle prime 12 ore. Un paziente con insonnia finale e/o con irrequietezza durante il giorno potrà beneficiare del trazodone-OAD che garantisce un buon livello ematico anche durante la giornata. In alcuni casi, il trazodone potrà inoltre essere usato in combinazione con altri antidepressivi; per esempio in un paziente con MDD e risposta parziale a un antidepressivo che non riesca a correggere l'insonnia associata alla depressione. Il basso rischio di effetti anticolinergici (per es., stipsi, ritenzione urinaria, confusione, xerostomia) unito alla buona tollerabilità gastroenterologica, rende il farmaco particolarmente utile nella popolazione anziana, che beneficia anche del suo effetto non parkinsonizzante.

## CONCLUSIONI

Trazodone ha un profilo farmacologico e terapeutico peculiare, che permette un trattamento personalizzato, utilizzando i dosaggi e le formulazioni più appropriate per ogni singolo paziente con disturbo depressivo maggiore. I pazienti con MDD e insonnia sono tra quelli che possono trarre i maggiori benefici da questo farmaco.

*Conflitto di interessi:* R. Antonelli Incalzi dichiara l'assenza di conflitto di interessi; F. Caraci is/has been a consultant and/or a speaker and/or has received research grants from Angelini, FB-Health, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Innova Pharma, Grunenthal; A. Cuomo is/has been a consultant and/or a speaker and/or has received research grants from Angelini, Lundbeck, Otsuka; A. Fagiolini is/has been a consultant and/or a speaker and/or has received research grants from Allergan, Angelini, Apsen, Boehringer Ingelheim, Doc Generici, FB-Health, Italfarmaco, Janssen, Lundbeck,

Mylan, Otsuka, Pfizer, Recordati, Sanofi Aventis, Sunovion, Vifor; L. Ferini Strambi is/has been a consultant and/or a speaker and/or has received research grants from Philips-Respironics, UCB Pharma, Lundbeck, Pfizer, Valeas, Italfarmaco.

*Dichiarazioni:* questo articolo è stato supportato da un grant non condizionante di Angelini.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. American Psychiatric Association, 2013.
2. Fried EI, Nesse RM. Depression is not a consistent syndrome: an investigation of unique symptom patterns in the STAR D study. *J Affect Disord* 2015; 172: 96-102.
3. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2012; 26: 1033-49.
4. Raffa RB, Shank RP, Vaught JL. Etoperidone, trazodone and MCP: in vitro and in vivo identification of serotonin 5-HT<sub>1A</sub> (antagonistic) activity. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 108: 320-6.
5. Odagaki Y, Toyoshima R, Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT<sub>1A</sub> receptors assessed by [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S binding. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 235-41.
6. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications - 4<sup>th</sup> Edition. New York, NY, US: Cambridge University Press, 2013.
7. Asayesh K. Combination of trazodone and phenothiazines: a possible additive hypotensive effect. *Can J Psychiatry* 1986; 31: 857-8.
8. Peng L, Song D, Li B, Verkhatsky A. Astroglial 5-HT<sub>2B</sub> receptor in mood disorders. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 435-42.
9. Kahn RS, Wetzler S. m-Chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin function. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1139-66.
10. Melzacka M, Rurak A, Vetulani J. Preliminary study of the biotransformation of two new drugs, trazodone and etoperidone. *Pol J Pharmacol Pharm* 1980; 32: 551-6.
11. Fong MH, Garattini S, Caccia S. 1 m-Chlorophenylpiperazine is an active metabolite common to the psychotropic drugs trazodone, etoperidone and mepiprazole. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34: 674-5.
12. Maes M, Westenberg H, Vandoolaeghe E, et al. Effects of trazodone and fluoxetine in the treatment of major depression: therapeutic pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions through formation of meta-chlorophenylpiperazine. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 358-64.
13. Mihara K, Yasui-Furukori N, Kondo T, et al. Relationship between plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine, and its clinical effect in depressed patients. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 563-6.
14. Li AA, Marek GJ, Hand TH, Seiden LS. Antidepressant-like effects of trazodone on a behavioral screen are mediated by trazodone, not the metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Eur J Pharmacol* 1990; 177: 137-44.
15. Vetulani J, Sansone M, Baran L, Hano J. Opposite action of m-chlorophenylpiperazine on avoidance depression induced by trazodone and pimozone in CD-1 mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1984; 83: 166-8.
16. Kast RE. Trazodone generates m-CPP: in 2008 risks from m-CPP might outweigh benefits of trazodone. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10 (4 Pt 2): 682-5.

17. Workman EA, Tellian F, Short D. Trazodone induction of migraine headache through mCPP [9]. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 712-3.
18. Antitargets: Prediction and Prevention of Drug Side Effects | Wiley. Disponibile su: <https://bit.ly/2IvYXYD> [ultimo accesso 14 ottobre 2020].
19. Caraci F, Enna SJ, Zohar J, et al. A new nomenclature for classifying psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1614-6.
20. Zohar J, Stahl S, Moller H-J, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 2318-25.
21. Caraci F, Calabrese F, Molteni R, et al. International union of basic and clinical pharmacology CIV: The neurobiology of treatment-resistant depression: from antidepressant classifications to novel pharmacological targets. *Pharmacol Rev* 2018; 70: 475-504.
22. Daniele S, Zappelli E, Martini C. Trazodone regulates neurotrophic/growth factors, mitogen-activated protein kinases and lactate release in human primary astrocytes. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 225.
23. Marzo A, Uhr MR CS. In: A Four-Way, crossover, single dose study on trazodone hydrochloride administered as immediate- and controlled-release tablets (fasting and fed). IPAS, SA, Institute for Pharmacokinetic and Analytical Studies (6853 Ligonetto, Switzerland). Trazodone Pr. Roma: Mercuriale Edizioni Scientifiche, 2009.
24. Trittico: Scheda Tecnica e Prescrivibilità | Torrinomedica. Disponibile su: <https://www.torrimedica.it/schede-farmaci/trittico/> [ultimo accesso 14 aprile 2020].
25. Trittico Cpr A Ril Prol: Scheda Tecnica del Farmaco | Torrinomedica. Disponibile su: <https://bit.ly/315C58K> [ultimo accesso 14 ottobre 2020].
26. Trittico 150 mg: Scheda Tecnica e Prescrivibilità | Torrinomedica. Disponibile su: <https://bit.ly/2H9faC8>. [ultimo accesso 14 ottobre 2020].
27. Desyrel (Trazodone Hydrochloride). Highlights of prescribing information. Disponibile su: <https://bit.ly/311ucBh> [ultimo accesso 14 ottobre 2020].
28. Oleptro - FDA prescribing information, side effects and uses. Disponibile su: <https://bit.ly/375X52U> [ultimo accesso 14 ottobre 2020].
29. Donaren® Retard, Prescribing information, Brazil. Disponibile su: <https://bit.ly/314MFwT> [ultimo accesso 14 ottobre 2020].
30. Ankier SI, Warrington SJ, Sneddon JM. A pharmacokinetic and dynamic study of single nightly doses of conventional and controlled release formulations of trazodone. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1991; 13: 121-7.
31. Mihara K, Yasui-Furukori N, Kondo T, et al. Relationship between plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine, and its clinical effect in depressed patients. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 563-6.
32. Prapotnik M, Waschgl R, König P, Moll W, Conca A. Therapeutic drug monitoring of trazodone: are there pharmacokinetic interactions involving citalopram and fluoxetine? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 120-4.
33. Greenblatt DJ, Von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 414-22.
34. Farkas D, Volak LP, Harmatz JS, von Moltke LL, Court MH, Greenblatt DJ. Short-term clarithromycin administration impairs clearance and enhances pharmacodynamic effects of trazodone but not of zolpidem. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 644-50.
35. Otani K, Ishida M, Kaneko S, et al. Effects of carbamazepine coadministration on plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 164-7.
36. McCue RE, Joseph M. Venlafaxine- and trazodone-induced serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2088-9.
37. Detry O, Delwaide J, De Roover A, et al. Fulminant hepatic failure induced by venlafaxine and trazodone therapy: a case report. *Transplant Proc* 2009; 41: 3435-6.
38. Jalili M, Dehpour AR. Extremely prolonged INR associated with warfarin in combination with both trazodone and omega-3 fatty acids. *Arch Med Res* 2007; 38: 901-4.
39. Nadkarni A, Oldham MA, Howard M, Berenbaum I. Drug-drug interactions between warfarin and psychotropics: updated review of the literature. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 932-42.
40. Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly: a review for the primary care practitioner. *Sleep* 2000; 23 Suppl 1: S23-30; discussion S36-8.
41. Park S-C, Kim J-M, Jun T-Y, et al. Prevalence and clinical correlates of insomnia in depressive disorders: the CRESCEND Study. *Psychiatry Investig* 2013; 10: 373-81.
42. Perils ML, Giles DE, Buysse DJ, Thase ME, Tu X, Kupfer DJ. Which depressive symptoms are related to which sleep electroencephalographic variables? *Biol Psychiatry* 1997; 42: 904-13.
43. Nowell PD, Buysse DJ. Treatment of insomnia in patients with mood disorders. *Depress Anxiety* 2001; 14: 7-18.
44. McCall WV, Reboussin BA, Cohen W. Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *J Sleep Res* 2000; 9: 43-8.
45. Blacker R, Shanks NJ, Chapman N, Davey A. The drug treatment of depression in general practice: a comparison of nocte administration of trazodone with mianserin, dothiepin and amitriptyline. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95 Suppl: S18-24.
46. Moon CAL, Davey A. The efficacy and residual effects of trazodone (150 mg nocte) and mianserin in the treatment of depressed general practice patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95 Suppl: S7-13.
47. Davey A. A comparison of two oral dosage regimens of 150 mg trazodone in the treatment of depression in general practice. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95 Suppl: S25-30.
48. Ather SA, Ankier SI, Middleton RS. A double-blind evaluation of trazodone in the treatment of depression in the elderly. *Br J Clin Pract* 1985; 39: 192-9.
49. Wheatley D. Trazodone: alternative dose regimens and sleep. *Pharmatherapeutica* 1984; 3: 607-12.
50. Jaffer KY, Chang T, Vanle B, et al. Trazodone for insomnia: a systematic review. *Innov Clin Neurosci* 2017; 14: 24-34.
51. Mashiko H, Niwa S, Kumashiro H, et al. Effect of trazodone in a single dose before bedtime for sleep disorders accompanied by a depressive state: dose-finding study with no concomitant use of hypnotic agent. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53: 193-4.
52. Haffmans PMJ, Vos MS. The effects of trazodone on sleep disturbances induced by brofaromine. *Eur Psychiatry* 1999; 14: 167-71.
53. Arriaga F, Cavaglia F, Pires AM, Lara E, Paiva T. Effects of trazodone on insomnia and anxiety in depressed patients: a clinical and sleep EEG study. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1997; 1: 281-6.
54. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1069-72.
55. van Bommel AL, Havermans RG, van Diest R. Effects of trazodone on EEG sleep and clinical state in major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 107: 569-74.
56. Scharf MB, Sachais BA. Sleep laboratory evaluation of the ef-

*Trattamento personalizzato dei fenotipi di depressione: ruolo del trazodone nella depressione con insonnia*

- fects and efficacy of trazodone in depressed insomniac patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (9 Suppl.): 13-7.
57. Jacobsen FM. Low-dose trazodone as a hypnotic in patients treated with MAOIs and other psychotropics: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 298-302.
58. Parrino L, Spaggiari MC, Boselli M, Di Giovanni G, Terzano MG. Clinical and polysomnographic effects of trazodone CR in chronic insomnia associated with dysthymia. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 116: 389-95.
59. Saletu-Zyhlarz GM, Anderer P, Arnold O, Saletu B. Confirmation of the neurophysiologically predicted therapeutic effects of trazodone on its target symptoms depression, anxiety and insomnia by postmarketing clinical studies with a controlled-release formulation in depressed outpatients. *Neuropsychobiology* 2003; 48: 194-208.
60. Sheehan DV, Rozova A, Gossen ER, Gibertini M. The efficacy and tolerability of once-daily controlled-release trazodone for depressed mood, anxiety, insomnia, and suicidality in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 2009; 42: 5-22.
61. Beasley CM, Dornseif BE, Pultz JA, Bosomworth JC, Saylor ME. Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 294-9.
62. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1139-46.
63. Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1703-13.
64. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 99-106.
65. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG, Samara B, Brancanier RJ, Billow AA. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 170-9.
66. Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, et al. Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry (Edmont)* 2009; 6: 20-33.
67. Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, et al. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2020; 35: 137-46.
68. Giannaccini G, Masala I, Palego L, et al. Melatonin and prohypnotic effectiveness of the antidepressant Trazodone: A preliminary evaluation in insomniac mood-disorder patients. *Clin Biochem* 2016; 49: 1152-8.
69. Yamadera H, Suzuki H, Nakamura S, Endo S. Effects of trazodone on polysomnography, blood concentration and core body temperature in healthy volunteers. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53: 189-91.
70. Ware JC, Pittard JT. Increased deep sleep after trazodone use: a double-blind placebo-controlled study in healthy young adults. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 18-22.