

TRAZODONE PER IL TRATTAMENTO DELL'INSONNIA

A cura del Dott. Corrado Liparoto

INTRODUZIONE

L'insonnia è il disturbo del sonno più comune nella popolazione generale (1). Secondo diversi studi, quasi un terzo degli adulti nei Paesi occidentali ne risulta affetto (2). Clinicamente, l'insonnia è un disturbo soggettivo che si manifesta con difficoltà ad iniziare e/o a mantenere il sonno, risvegli precoci, riduzione del tempo di sonno totale e diminuzione della qualità del sonno (3). Questi sintomi si accompagnano a manifestazioni diurne, come astenia, sonnolenza, difficoltà di concentrazione e irritabilità, che compromettono notevolmente la qualità della vita e possono avere importanti ripercussioni sullo stato di salute dei soggetti che ne soffrono, aumentando anche il rischio di sviluppare malattie concomitanti, come ipertensione, ictus, riduzione delle difese immunitarie, disturbi mentali, inclusi ansia e depressione (4). Il trattamento dell'insonnia è importante sia per la prevenzione che per la gestione delle patologie concomitanti. La farmacoterapia svolge un ruolo significativo nel trattamento dei disturbi del sonno. I farmaci benzodiazepinici (BZD) e i composti non benzodiazepinici (non BZD) sono spesso prescritti per trattare l'insonnia e risultano clinicamente efficaci; tuttavia, la dipendenza, il potenziale di abuso, la sindrome da sospensione e gli effetti avversi associati a questi farmaci, sono comuni in seguito a somministrazioni a lungo termine (6).

TRAZODONE: PROFILO FARMACOLOGICO

Il trazodone è un antidepressivo triazolopiridinico di seconda generazione, ben noto come sedativo e ipnotico per le sue azioni farmacologiche dose-dipendenti (7). È in grado di bloccare il trasportatore della serotonina (SERT) e quindi inibire la ricaptazione della 5-idrossitriptamina (5-HT; serotonina). Poiché il trazodone ha una scarsa affinità (in confronto agli inibitori selettivi del reuptake della serotonina; SSRI) per il trasportatore della serotonina, deve essere somministrato a dosi elevate (150-600 mg) per agire come antidepressivo (8). Tuttavia, il trazodone è più comunemente prescritto come ipnotico per il trattamento dei disturbi del sonno, inclusi l'insonnia primaria e l'insonnia secondaria, spesso causata da disturbi psichiatrici co-morbosi, malattie fisiche o farmaci (9). Questo effetto risulta dal blocco dei recettori 5-HT_{2A}, dei recettori adrenergici alfa-1 e dei recettori H₁ dell'istamina. A causa dell'elevata affinità di legame con tali recettori, una bassa dose di trazodone (25-150 mg) risulta solitamente efficace per il trattamento dei disturbi del sonno (10). Queste caratteristiche farmacologiche, tuttavia, rendono pure conto di rilevanti effetti indesiderati quali

rischio aritmogenico dovuto al blocco degli alfa-adrenocettori (allungamento del QTc), ipotensione ortostatica, diminuzione della frequenza cardiaca, priapismo, sonnolenza diurna e sedazione eccessiva.

META-ANALISI DI TRIALS CLINICI RANDOMIZZATI CONTROLLATI CON PLACEBO

La Food and Drug Administration (FDA) non ha approvato la commercializzazione del trazodone come ipnotico negli USA, a causa di prove insufficienti di efficacia e di tollerabilità (11). Negli ultimi anni, sono stati compiuti ulteriori studi sull'impiego del trazodone come ipnotico. Pertanto, è stata condotta una meta-analisi per valutare l'efficacia e la tollerabilità del trazodone rispetto al placebo nel trattamento di pazienti con insonnia sia primaria che secondaria. A tale fine i ricercatori hanno analizzato i dati di 7 studi randomizzati controllati (3 paralleli e 4 incrociati) pubblicati tra il 1994 e il 2014, per un totale di 429 pazienti (12). Tutti gli studi tranne uno, svolto in Asia, sono stati condotti in Europa e in Nord America (13).

La dimensione del campione variava da 7 a 204 pazienti, con una dimensione media di 61 pazienti; più della metà della popolazione del campione era di sesso femminile (131 [58,2%] su 225). L'età media dei pazienti era di 46,1 anni (range 38,2 e 81,0 anni). La diagnosi includeva l'insonnia primaria in due studi (14) e l'insonnia secondaria nei restanti studi (15). La durata della somministrazione del trazodone variava da una settimana a quattro settimane (media 1,7 settimane) e il farmaco veniva somministrato a basse dosi tra 50 e 150 mg/die in tutti gli studi.

Gli outcomes primari di efficacia, selezionati nella meta-analisi, erano l'efficienza del sonno (SE%) e la qualità del sonno percepita (SQ). I quattro studi che hanno prodotto dati sull'efficienza del sonno non hanno rilevato alcun beneficio nel gruppo trattato con trazodone rispetto al gruppo placebo.

I restanti tre studi hanno riportato dati sulla qualità del sonno percepito; i pazienti trattati con trazodone hanno percepito un SQ significativamente migliore rispetto a quelli trattati con placebo (16).

Gli outcomes secondari di efficacia, selezionati, includevano la latenza del sonno (SL), il periodo totale di sonno (TST), il numero di risvegli (NA) ed il tempo di veglia dopo l'insorgenza del sonno (WASO). Il numero di risvegli nel gruppo trattato con trazodone era significativamente ridotto rispetto a quello del gruppo placebo. Tuttavia, non sono stati dimostrati miglioramenti significativi nei restanti parametri (SL, TST, e WASO).

Gli outcomes di tollerabilità e di accettabilità sono stati valutati mediante il numero di pazienti che ha interrotto la terapia per la comparsa di eventi avversi. Nel corso degli studi analizzati non è emersa alcuna differenza significativa tra il gruppo trattato con trazodone e il gruppo placebo. Negli studi selezionati non

sono stati segnalati, nei pazienti trattati con trazodone, eventi avversi gravi, inclusi suicidi e tentativi di suicidio. Tutti gli eventi avversi, correlati all'uso a breve termine, sono stati di entità lieve o moderata, tra cui sonnolenza diurna, disagio gastrointestinale, vertigini e secchezza delle fauci (17).

Sebbene il trazodone sia risultato scarsamente tossico per il sistema cardiocircolatorio, studi recenti indicano che il farmaco possa avere effetti collaterali cardiovascolari, quali ipotensione, prolungamento dell'intervallo QT, ritardo della conduzione atrioventricolare (18). Tuttavia, nei sette studi inclusi nella meta-analisi, nessuno ha riportato eventi avversi cardiovascolari causati dal trazodone; ciò è dovuto probabilmente alle piccole dimensioni del campione analizzato ed al follow-up a breve termine. Pertanto, la sicurezza del trazodone, in particolare per quanto riguarda il sistema cardiovascolare, richiede nuovi dati per un'ulteriore conferma.

CONCLUSIONI

Il trazodone è risultato ben tollerato nell'uso a breve termine nel trattamento dell'insonnia primaria e secondaria. Tuttavia, la disponibilità di dati limitati, le piccole dimensioni del campione e la qualità relativamente bassa degli studi analizzati, limiterebbero la sua generalizzazione. Inoltre, a causa dell'assenza di dati di efficacia e sicurezza chiaramente stabiliti, e della mancanza di approvazione da parte della FDA per il suo uso come ipnotico, si dovrebbe procedere con molta cautela nell'impiegare il trazodone per il trattamento dell'insonnia.

BIBLIOGRAFIA

1. Soldatos CR, Allaert FA, Ohta T, et al. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. *Sleep Med* 2005;6: 5e13.
2. LeBlanc M, Me rette C, Savard J, et al. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep* 2009; 32:1027e37.
3. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010;24: 1577e601.
4. Institute of Medicine. *Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem*. Washington DC. 2006.
5. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 165:125e33.
6. LoganBK, MohrALA, FrisciaM, et al. Reports of adverse events associated with use of novel psychoactive substances, 2013-2016: a review. *J Anal Toxicol* 2017; 41:573e610.
7. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14:536e46.
8. Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology* 1994; 114:559e65.
9. Bossini L, Coluccia A, Casolaro I, et al. Off-Label trazodone prescription: evidence, benefits and risks. *Curr Pharm Des* 2015; 21:3343e51.
10. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 469e76.
11. Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, et al. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13:1707e17.
12. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, et al. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry* 1994;151: 1069e72.
13. Kaynak H, Kaynak D, Gozukirmizi E, et al. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med* 2004; 5:15e20.
14. Roth AJ, McCall WV, Liguori A. Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. *J Sleep Res* 2011; 20:552e8.
15. Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, et al. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22:1565e74.
16. Stein MD, Kurth ME, Sharkey KM, et al. Trazodone for sleep disturbance during methadone maintenance: a double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2012; 120:65e73.
17. 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; 53:193e4.
18. Service JA, Waring WS. QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone. *Clin Toxicol* 2008; 46:71e3.