

# Применение trazодона при нейропсихиатрических расстройствах у пожилых

А.Ю. Никитина, О.С. Левин

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Тразодон – антидепрессант с уникальным серотонинергическим механизмом действия, который эффективен и безопасен не только в лечении депрессии, но и при тревожных расстройствах, инсомнии, хронических болевых синдромах, соматоформных расстройствах. Тразодон также служит препаратом выбора для коррекции поведенческих нарушений (агрессии, раздражительности, ажитации) у пациентов с различными формами деменции. При длительном приеме тразодон положительно влияет на когнитивные функции, в первую очередь в результате нормализации сна и уменьшения выраженности аффективных расстройств. Кроме того, в настоящее время предполагается, что тразодон оказывает нейропротективное действие, влияя на патогенетические механизмы нейродегенерации. В статье рассмотрен механизм действия тразодона, а также возможности его применения для пожилых людей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тразодон, деменция, инсомния, депрессия, агрессия, нейродегенеративные заболевания

**КОНТАКТЫ:** Левин Олег Семенович, neurolev@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3872-5923  
Никитина Анастасия Юрьевна, ORCID: 0000-0002-5317-1052

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Никитина А.Ю., Левин О.С. Применение тразодона при нейропсихиатрических расстройствах у пожилых // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 43–48. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.60.29.006

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The Use of Trazodone in neuropsychiatric Disorders in the Elderly

A.Yu. Nikitina, O.S. Levin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

## SUMMARY

Trazodone is antidepressant with unique properties that, in addition to depression therapy, can be used to treat anxiety disorders, insomnia, chronic pain syndromes, somatoform disorders, and is also the drug of choice for correcting behavioral and psychological symptoms of dementia. Prolonged Trazodone usage has a positive effect on cognitive functions primarily due to the normalization of sleep and a decrease in the severity of affective disorders. In addition, it is currently assumed that trazodone may have a neuroprotective effect, affecting the pathogenetic mechanisms of neurodegeneration. The article discusses the mechanism of action of trazodone, as well as the possibility of its use in the elderly.

**KEY WORDS:** trazodone, dementia, insomnia, depression, aggression, neurodegenerative diseases

**CONTACTS:** Levin Oleg Semenovich, neurolev@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3872-5923  
Nikitina Anastasiia Yur'evna, ORCID: 0000-0002-5317-1052

**CITATION:** Nikitina A.Yu., Levin O.S. A The Use of Trazodone in neuropsychiatric Disorders in the Elderly // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders] – 2022. – No. 4. – Pp. 43–48. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.60.29.006 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** authors declare no conflict of interest.

## Механизм действия тразодона

Тразодон обладает широким спектром действия, которое объясняется его влиянием на различные нейромедиаторные системы головного мозга: серотонинергическую, норадренергическую и гистаминергическую. Серотонинергическая система головного мозга регулирует различные функции мозга, такие как настроение, когнитивные функции, эмоциональное поведение и сон. Тразодон является агонистом 5-HT<sub>1a</sub>-серотониновых рецепторов и антагонистом 5-HT<sub>2a</sub>-, 5-HT<sub>2c</sub>-рецепторов, а также ингибирует внутриклеточный белок (транспортер) обратного захвата серотонина из синаптической щели. Ингибирование обратного захвата серото-

нина — хорошо известный механизм действия многих антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС). Препараты, блокирующие обратный захват серотонина, увеличивают концентрацию нейромедиатора в синаптической щели, а избыток серотонина в синапсе действует на постсинаптический рецептор 5-HT<sub>1a</sub>, обеспечивая антидепрессивное действие. При этом типичные СИОЗС не блокируют постсинаптические 5-HT<sub>2a</sub>-, 5-HT<sub>2c</sub>-рецепторы, стимуляция этих рецепторов избыточным количеством нейромедиатора приводит к появлению таких побочных эффектов, как бессонница, беспокойство, тревожность, СИОЗС-индуцированная апатия и эректильная дисфункция.

Потенциальное преимущество тразодона заключается в том, что помимо блокирования обратного захвата серотонина тразодон является антагонистом 5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>-рецепторов, что может усиливать антидепрессивный эффект, при этом значительно снижая риск возникновения тревоги, апатии, бессонницы и сексуальных расстройств. Механизм действия тразодона на серотонинергическую систему представлен на рисунке.

Тразодон не только влияет на серотонинергическую систему, но и служит блокатором α<sub>1</sub>-адренорецепторов. Препарат способен мягко снижать артериальное давление и расслаблять гладкую мускулатуру внутренних органов, что также вносит вклад в формирование анксиолитического и седативного эффектов препарата и может способствовать коррекции сексуальной дисфункции. Кроме того, препарат проявляет антигистаминные свойства в результате блокады H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, оказывая седативное и миорелаксирующее действие. При этом тразодон не влияет на дофаминергическую систему головного мозга, а также не обладает холинолитическими свойствами, что очень важно для пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями и когнитивными нарушениями. Препарат не обладает кардиотоксичностью, риск развития аритмии невелик и связан только с приемом высоких доз препарата [1].

Тразодон обладает доза-зависимыми эффектами. Наибольшее сродство тразодон имеет с 5-HT<sub>1a</sub>- и 5-HT<sub>2a</sub>-серотониновыми рецепторами, а также с гистаминовыми и α<sub>1</sub>-адренорецепторами, и низкие

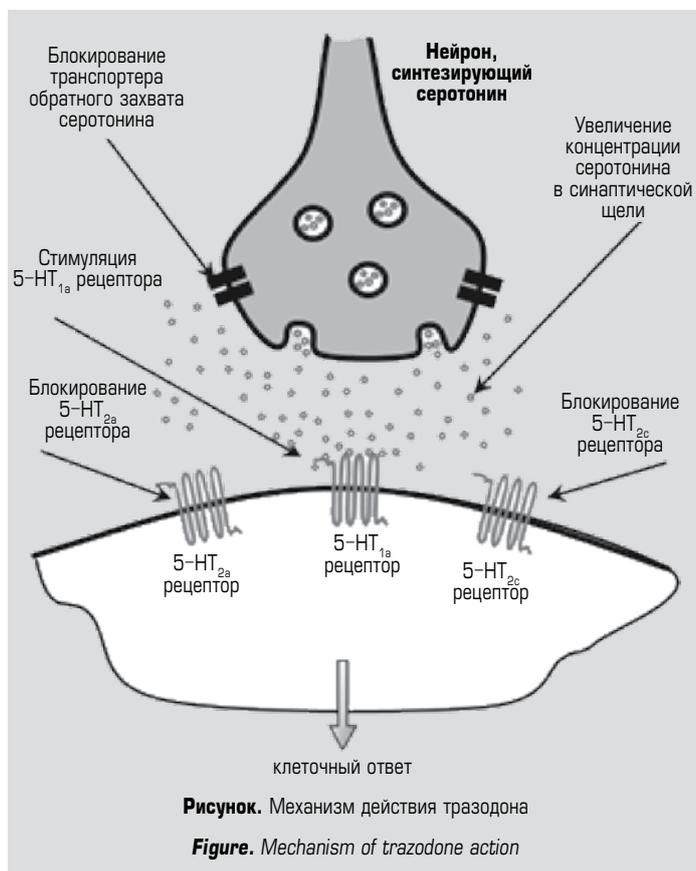
дозы препарата (25–150 мг) обладают в первую очередь седативным, миорелаксирующим и анксиолитическим действием [2]. Способность же тразодона ингибировать серотониновый транспортер во много раз меньше, и чтобы оказывать антидепрессивное действие, требуются более высокие дозы препарата (150–600 мг) [3].

## Применение тразодона при депрессии

Депрессия считается одним из основных психологических атрибутов старения. Симптомы депрессии испытывает примерно четверть людей старше 65 лет [4]. Это может объясняться различными биологическими, психологическими и социальными факторами, например, снижением уровня нейротрансмиттеров в головном мозге, выходом на пенсию, ухудшением материального положения, потерей социальной значимости, изоляцией, смертью близкого человека. Кроме того, у пожилых людей депрессия часто возникает на фоне соматической патологии как реакция на развитие хронического заболевания, требующего постоянного приема лекарств, появление различных бытовых ограничений и дополнительных финансовых затрат. Прослеживается четкая зависимость между развитием депрессии и ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, онкологией и хроническими болевыми синдромами различной локализации. Важно отметить, что в пожилом возрасте депрессия может быть также симптомом ряда неврологических заболеваний, таких как инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера [5].

Развитие депрессии в пожилом и старческом возрасте ухудшает прогноз любого хронического заболевания, увеличивая риски госпитализации, инвалидизации и смерти [6]. Депрессия служит основной причиной суицидов в пожилом возрасте. По данным Росстата, самый высокий уровень суицидов у россиян отмечается в возрасте старше 85 лет. Суицидальные попытки в этом возрасте отмечаются в 4–6 раз чаще, чем у подростков, причем соотношение попыток к летальным исходам у пожилых составляет 4 к 1, тогда как у молодых – 100–200 к 1 [7]. К сожалению, депрессия у пожилых часто не диагностируется, что влечет за собой отсутствие адекватного лечения, при том что депрессия у пожилых поддается лечению более чем в половине случаев [8].

Тразодон, являясь препаратом с уникальным серотонинергическим действием, может быть препаратом выбора для лечения депрессии у пожилых людей, поскольку имеет благоприятный профиль безопасности в отношении риска развития сердечно-сосудистых побочных эффектов, а также в связи с отсутствием негативного влияния на когнитивную сферу [9]. Более того, препарат обладает плейотропным действием, которое помимо тимоаналептического эффекта включает анксиолитическое, седативное, миорелаксирующее действие [10].



## Применение тразодона при инсомнии

Одним из показаний для применения тразодона является лечение инсомнии, которая выявляется почти у 50 % пожилых людей и в широком смысле определяется как неудовлетворенность сном как в качественном, так и в количественном отношении. Чаще всего у пожилых пациентов возникают трудности с поддержанием сна, сон становится чутким и прерывистым.

Наряду с другими инволюционными изменениями, происходящими в пожилом возрасте, значительные изменения также происходят в архитектуре сна и циркадианных ритмах. С возрастом увеличивается продолжительность первой и второй стадий сна, сон становится более поверхностным, уязвимым к внешним раздражителям и прерывистым. В медленноволновой части сна происходит консолидация эпизодической памяти. Исследования на трансгенных мышинных моделях болезни Альцгеймера показали, что сокращение продолжительности медленноволнового сна ускоряет агрегацию амилоида, а удлинение этой фазы сна, наоборот, замедляет агрегацию патологического белка [11]. Начиная со среднего возраста взрослые проводят меньше времени в фазе медленноволнового (третья стадия) и парадоксального сна (четвертая стадия). Также с возрастом отмечается физиологическое сокращение общего времени сна с 6,5–8,5 ч в сутки в молодом возрасте до 5–7 ч в сутки у пожилых.

Естественное сокращение общего времени сна у некоторых пожилых людей может породить нереалистичные ожидания относительно продолжительности сна, приводя к беспокойству, которое может вызвать или усугубить бессонницу. Кроме того, для здоровых пожилых людей характерен переход к более раннему засыпанию и раннему пробуждению, однако некоторые пациенты пытаются компенсировать раннее пробуждение частым дневным сном, что дополнительно обостряет проблему бессонницы в ночное время. В пожилом возрасте пропадают временные ориентиры, способствующие формированию режима сна, например, пожилые люди могут не иметь фиксированного графика работы или времени приема пищи из-за выхода на пенсию, что еще больше способствует бессоннице [11].

Для лечения бессонницы может быть эффективна когнитивно-поведенческая психотерапия, а также другие виды поведенческих и психотерапевтических практик, однако этот метод лечения часто недоступен пожилым из-за отсутствия специалистов, длительности лечения и высокой стоимости. Кроме того, психотерапии часто оказывается недостаточно и возникает необходимость применения фармакологических препаратов.

Наиболее часто у пожилых людей при нарушениях сна используются бензодиазепины и циклопирролоны, так называемые Z-препараты (зопиклон, золпидем, залеплон и эсзопиклон), однако они обладают рядом побочных эффектов, негативно влияя на сердечно-сосудистую и когнитивную сферы [12]. Кроме того, для этих препаратов характерно формирование зависимости и синдрома отмены. В качестве седативного средства для пожилых пациентов может быть

более предпочтителен тразодон из-за отсутствия холинолитических свойств и кардиотоксичности [13].

При проведении полисомнографии тразодон способен пролонгировать фазу медленноволнового сна на 50–56 %, при этом общее время сна увеличивается в среднем на 42,5 мин [14, 15]. В ряде исследований отмечается, что тразодон уменьшает фазу быстрого сна (REM-фазу), которая и так сокращается с возрастом. По всей видимости, влияние на фазу REM-сна связано с дозой препарата. Как уже отмечалось ранее, высокие дозы тразодона повышают концентрацию серотонина в синаптической щели в результате блокады транспортера обратного захвата серотонина, избыток серотонина стимулирует различные серотониновые рецепторы, в том числе 5HT<sub>1B</sub>-рецепторы. Отметим, что тразодон не взаимодействует с рецепторами данного типа. Было показано, что активация этого рецептора уменьшает продолжительность быстрого сна [16].

Таким образом, высокие дозы тразодона способны сокращать REM-фазу сна благодаря избытку серотонина и дополнительному воздействию на 5HT<sub>1B</sub>-рецепторы. В связи с этим для лечения бессонницы следует отдавать предпочтение низким дозам тразодона (50 мг на ночь), при этом качество сна улучшается за счет увеличения общей продолжительности сна и продолжительности медленноволнового сна, а фаза быстрого сна при этом не меняется [16]. Однако можно предположить, что назначение более высоких доз тразодона, при которых происходит избыточная стимуляция 5HT<sub>1B</sub>-рецепторов, может иметь положительный эффект для пациентов с расстройством поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (REM-сон).

Нарушение сна тесно связано с развитием психических, соматических и неврологических заболеваний. Так, у пожилых людей, страдающих бессонницей, риск развития симптомов депрессии увеличивается на 23 % [17]. При этом инсомния и психические расстройства (депрессия и тревога) имеют двунаправленную взаимосвязь, взаимно усугубляя симптомы друг друга. Наличие бессонницы также коррелирует с рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь с гипертонической болезнью, инфарктом миокарда, инсультом. Кроме того, отметим, что люди с бессонницей подвергаются большему риску развития метаболического синдрома. Так, лица, продолжительность сна которых 5 и меньше часов, имеют в 2,5 раза больше шансов заболеть сахарным диабетом по сравнению с теми, кто спит от 7 до 8 ч в сутки [18]. Недавние исследования также показывают, что симптомы бессонницы могут приводить к росту онкологических заболеваний [11].

Помимо прочего бессонница часто ассоциируется со снижением когнитивных функций, особенно у пожилых пациентов с уже имеющимися когнитивными нарушениями. Инсомния может усугубить расстройство памяти и регуляторных функций у пожилых пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и нейродегенеративными заболеваниями. Это позволяет предполагать, что нормализация сна может быть потенциальной целью для улучшения когнитивных функций у этой категории больных. Отмечается, что скорость снижения когнитивных функций у лиц, принимающих тразодон, составила менее половины (39,1 %) от показателя у лиц,

не использовавших тразодон за четырехлетний период [14]. Отметим, что кратковременный прием тразодона связывают с некоторым временным ухудшением когнитивных функций в первую очередь в результате замедления психомоторных реакций и заторможенности. Эти эффекты могут быть обусловлены действием тразодона на гистаминовую и норадренергическую системы с развитием седативного и миорелаксирующего эффектов [19]. При этом долгосрочный прием тразодона также оказывает положительное влияние на когнитивные функции, что связывают с улучшением качества сна и уменьшением выраженности тревожных и депрессивных расстройств.

Таким образом, тразодон может быть препаратом выбора для лечения нарушений сна, депрессии и тревожных расстройств, особенно у пожилых пациентов с деменцией.

### **Применение тразодона при поведенческих нарушениях у пациентов с деменцией**

Считается, что около 80–90 % пациентов с деменцией имеют некогнитивные симптомы, которые значительно снижают качество жизни как самих пациентов, так и людей, ухаживающих за ними [20]. К этим симптомам относятся депрессия, апатия, раздражительность, тревога, но самым серьезным и дезадаптирующим симптомом деменции является агрессия, которая проявляется в деструктивных действиях пациента, направленных против людей, объектов или самого себя, и может быть как физической, так и вербальной. Агрессия встречается у 30–50 % людей с диагнозом деменции, а в домах престарелых этот показатель достигает 60 % [21].

Проявление агрессии может быть следствием конвергенции множества факторов, иногда поддающихся модификации. Эти факторы могут быть как внутренними, связанными с болезнью, так и внешними, связанными с повышенной уязвимостью пациентов к окружающей среде. Например, незнакомая обстановка, негативно настроенное окружение, избыточная стимуляция звуковыми и зрительными раздражителями могут спровоцировать приступ агрессии. В ряде исследований отмечается эффективность тразодона для коррекции агрессивного поведения на фоне деменции, которая, вероятно, связана с его седативным действием. Отмечается, что тразодон также эффективен для уменьшения выраженности агрессивного и оппозиционного поведения, как и галоперидол, но при этом обладает меньшим спектром побочных эффектов [22].

### **Влияние тразодона на когнитивные функции и нейродегенеративные процессы**

Положительное влияние тразодона на когнитивные функции возможно благодаря уменьшению выраженности тревожных и депрессивных расстройств, увеличения продолжительности сна, удлинения фазы медленноволнового сна, в период которого происхо-

дят мнестические процессы. Более того, ряд авторов предполагает прямое воздействие тразодона на патогенетические механизмы развития нейродегенеративных заболеваний, приводящих к развитию деменции [16, 23].

Серотонинергическая система в значительной степени влияет на когнитивную сферу, а нарушение регуляции серотонинергической системы связано с нарушением памяти, в частности, при болезни Альцгеймера [16]. Снижение активности и количества 5-HT<sub>1a</sub>-рецепторов ассоциируется со снижением памяти. Предполагается, что стимуляция этих рецепторов может оказывать обратное действие, увеличивая экспрессию нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), который обладает нейропротекторными свойствами [16, 24, 25]. Таким образом, тразодон, являясь агонистом 5-HT<sub>1a</sub>-рецепторов, теоретически может оказывать нейропротекторное действие при нейродегенеративных заболеваниях. А учитывая то, что 5-HT<sub>1a</sub>-рецепторы насыщаются дозой препарата 50 мг/сут, для использования тразодона как потенциального нейропротекторного препарата достаточно минимальной дозы [16].

В настоящее время признано, что тразодон обладает новым механизмом действия и влияет на систему ответа на мисфолдинг (unfolded protein response, UPR). Мисфолдинг – ситуация, при которой белок сворачивается неправильно и промежуточная форма белка оказывается настолько неудачной, что приводит к его взаимодействию с другими клеточными компонентами, происходит фосфорилирование белка и образование более устойчивых агрегатов из патологических белков. Это представляет собой реальную угрозу жизни клетки и человека в целом, создавая основу для развития нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона), поскольку в ответ на мисфолдинг активируется система, запускающая апоптоз клеток [26].

Было показано, что тразодон воздействует на механизмы сверхактивации ответа на мисфолдинг, предотвращая нейродегенерацию на мышиных моделях [19]. Механизм влияния тразодона на систему развернутого белкового ответа в настоящее время до конца не ясен, но, возможно, это связано с тем, что тразодон обладает особыми структурными характеристиками, представляя собой гибкую гидрофобную молекулу с несколькими доступными акцепторами водородных связей. Связываясь с патологическими белками, тразодон может стабилизировать их структуру, препятствуя их фосфорилированию и образованию крупных агрегатов. Таким образом, существует вероятность, что тразодон может быть потенциально рассмотрен как препарат, модифицирующий течение нейродегенеративных заболеваний [23].

### **Побочные действия тразодона**

Один из наиболее часто описываемых побочных эффектов тразодона – ортостатическая гипотензия, которая связана с действием тразодона на норадренергическую систему. Кроме того, вследствие блокады α-адренорецепторов и H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, а также реализации седативного

и миорелаксирующего эффектов препарата может возникнуть субъективное ощущение потери равновесия и головокружение, иногда сопровождающееся падениями. Однако чаще всего эти симптомы возникают при употреблении больших доз препарата натошак. Для уменьшения риска побочных эффектов лучше принимать препарат после еды и лицам, предрасположенным к развитию ортостатической гипотензии и падениям, в течение 30 минут после употребления тразодона необходимо полежать [9].

Кардиотоксичность и развитие аритмии описывается при передозировке тразодона, а также у лиц с уже имеющейся кардиологической патологией. Тем не менее следует с осторожностью назначать препарат пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с нарушениями ритма и проводимости.

Необычным побочным эффектом тразодона может быть развитие приапизма с повышением либидо и удлинением ночных эрекций, которые связаны с  $\alpha$ -адреноблолирующим действием препарата. При этом описывается, что приапизм при применении тразодона возникает у пациентов с такими заболеваниями, как серповидно-клеточная анемия, лейкемия, дисфункция вегетативной нервной системы, гиперкоагуляционные состояния. Развитие такого побочного эффекта, как приапизм, побудило ученых для исследования возможности использования этого препарата с целью коррекции эректильной дисфункции. Имеющиеся данные достаточно противоречивы: согласно одним, тразодон не более эф-

фективен, чем плацебо, согласно другим – тразодон эффективен и безопасен для коррекции сексуальных нарушений, особенно в качестве адьювантной терапии.

В литературе описаны очень редкие случаи развития паркинсонизма у пожилых пациентов на фоне приема тразодона. Во всех случаях пациенты длительно принимали средние дозы тразодона (150–200 мг) для лечения депрессии [27, 28]. Отметим, что нейродегенеративные заболевания часто начинаются именно с депрессии, в связи с развитием которой и был назначен тразодон. Вероятно, в ряде случаев назначение тразодона совпало с манифестацией двигательных нарушений при нейродегенеративном заболевании. Описан случай развития болезни Паркинсона у пациента, кратковременно принимавшего небольшую дозу тразодона. Препарат был назначен для лечения бессонницы, которая также может быть одним из ранних симптомов нейродегенеративного заболевания. Кроме того, пациент принимал прамипексол для лечения синдрома беспокойных ног [29].

Таким образом, тразодон – уникальный антидепрессант, обладающий тимоаналептическим, анксиолитическим и седативным действием и при этом минимальными рисками развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме того, тразодон оказывает положительное влияние на когнитивные функции, в связи с чем может быть препаратом выбора для лечения тревожных, депрессивных, поведенческих расстройств, а также инсомнии у пожилых пациентов с деменцией.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Camargos E.F., Pandolfi M.B., Freitas M.P., Quintas J.L., Lima J., Miranda L.M., Pimentel L.W., Medeiros-Souza P. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study // *Neuro-Psiquiatria*. – 2011. – Vol. 69. – Pp. 44–49. – DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000100010>
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) – VII изд. / под ред. Чучалина А. Г., Ясенцова В.В. – М., 2007.
- Stahl S. M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug // *CNS Spectrums*. – 2009. – Vol. 14 (10). – Pp. 536–546. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852900024020>
- Petrovic M., Paepe P.D., Bortel L.V. Pharmacotherapy of depression in old age // *Acta Clinica Belgica*. – 2005. – Vol. 60 (3). – Pp. 150–156. – DOI: <https://doi.org/10.1179/acb.2005.028>
- Rodda J., Walker Z., Carter J. Depression in older adults // *BMJ*. – 2011. – Vol. 343. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5219>
- Alexopoulos G.S. Depression in the elderly // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365 (9475). – Pp. 1961–1970. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66665-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66665-2)
- Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). Смертность от самоубийств за 2011–2021 год (3.4.2.). – URL: <https://www.fedstat.ru/indicators/search?searchText=самоубийство> (дата обращения 12.11.2022).
- Cahoon C.G. Depression in older adults // *The American Journal of Nursing*. – 2012. – Vol. 112 (11). – Pp. 22–30. – DOI: <https://doi.org/10.1097/O1.NAJ.0000422251.65212.4b>
- Cuomo A., Bianchetti A., Cagnin A., Berardis D., Fazio I., Incalzi R.A., Marra C., Neviani F. Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use // *Journal of Gerontology and Geriatrics*. – 2021. – Vol. 69. – Pp. 120–129. – DOI: <https://doi.org/10.36150/2499-6564-N320>
- Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
- Patel D., Steinberg L., Patel P. Insomnia in the elderly: a review // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2018. – Vol. 14 (6). – Pp. 1017–1024. – DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.7172>
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – XIII изд. / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Ясенцова. – М., 2012.
- Camargos E.F., Pandolfi M.B., Freitas M.P., Quintas J.L., Lima J., Miranda L.M., Pimentel L.W., Medeiros-Souza P. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study // *Neuro-Psiquiatria*. – 2011. – Vol. 69. – Pp. 44–49. – DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000100010>
- Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) – VII izd. / pod red. Chuchalina A. G., Yasentsova V.V. – M., 2007.
- Stahl S. M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug // *CNS Spectrums*. – 2009. – Vol. 14 (10). – Pp. 536–546. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852900024020>
- Petrovic M., Paepe P.D., Bortel L.V. Pharmacotherapy of depression in old age // *Acta Clinica Belgica*. – 2005. – Vol. 60 (3). – Pp. 150–156. – DOI: <https://doi.org/10.1179/acb.2005.028>
- Rodda J., Walker Z., Carter J. Depression in older adults // *BMJ*. – 2011. – Vol. 343. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5219>
- Alexopoulos G.S. Depression in the elderly // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365 (9475). – Pp. 1961–1970. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66665-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66665-2)
- Edinaya mezhdovomstvennaya informatsionno-statisticheskaya sistema (EMISS). Smertnost' ot samoubiistv za 2011–2021 god (3.4.2.). – URL: <https://www.fedstat.ru/indicators/search?searchText=samoubiistvo> (data obrashcheniya 12.11.2022).
- Cahoon C.G. Depression in older adults // *The American Journal of Nursing*. – 2012. – Vol. 112 (11). – Pp. 22–30. – DOI: <https://doi.org/10.1097/O1.NAJ.0000422251.65212.4b>
- Cuomo A., Bianchetti A., Cagnin A., Berardis D., Fazio I., Incalzi R.A., Marra C., Neviani F. Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use // *Journal of Gerontology and Geriatrics*. – 2021. – Vol. 69. – Pp. 120–129. – DOI: <https://doi.org/10.36150/2499-6564-N320>
- Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov. – Spb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995. – 568 s.
- Patel D., Steinberg L., Patel P. Insomnia in the elderly: a review // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2018. – Vol. 14 (6). – Pp. 1017–1024. – DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.7172>
- Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). – XIII izd. / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasentsova. – M., 2012.

13. Amar D.T., Juday T.R., Frech F.H., Wang W., Gor D., Atkins N., Wickwire E.M. Fall risk, healthcare resource use, and costs among adult patients in the United States treated for insomnia with zolpidem, trazodone, or benzodiazepines // *Advances in Therapy*. – 2022. – Vol. 39 (3). – Pp. 1324–1340. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02041-4>
14. La A.L., Walsh C.M., Neylan T.C., Vossel K.A., Yaffe K., Krystal A.D., Miller B.L., Karageorgiou E. Long-term trazodone use and cognition: a potential therapeutic role for slow-wave sleep enhancers // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2019. – Vol. 67 (3). – Pp. 911–921. – DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-181145>
15. Wang J., Liu S., Zhao C., Han H., Chen X., Tao J., Lu Z. Effects of trazodone on sleep quality and cognitive function in arteriosclerotic cerebral small vessel disease comorbid with chronic insomnia // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 620. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00620>
16. Settimo L., Taylor D. Evaluating the dose-dependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets // *Journal of Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 32 (1). – Pp. 96–104. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881117742101>
17. Abad A.C., Guilleminault C. Insomnia in elderly patients: recommendations for pharmacological management // *Drugs & aging*. – 2018. – Vol. 35 (9). – Pp. 791–817. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0569-8>
18. Gottlieb D.J., Punjabi N.M., Newman A.B., et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance // *Arch Intern Med*. – 2005. – Vol. 165 (8). – Pp. 863–867. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.863>
19. Gonçalves A., Vieira-Coelho M. The effects of trazodone on human cognition: A systematic review // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 77 (11). – Pp. 623–637. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03161-6>
20. Davies S., Burhan A.M., Kim D., Gerretsen P., Graff-Guerrero A., Woo V.L. Sequential drug treatment algorithm for agitation and aggression in Alzheimer's and mixed dementia // *Journal of Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 32 (5). – Pp. 509–523. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881117744996>
21. Gilmore M.C., Stebbins L., Argüelles-Borge S., Trinidad B., Golden C.J. Development and treatment of aggression in individuals with dementia // *Aggression and Violent Behavior*. – 2020. – Vol. 54. – Art. 101415. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avb.2020.101415>
22. Ohsako N., Hashimoto T., Shiko Y., Kawasaki Y., Nakagawa M., Okuma T., Kurata T., Suzuki H., Ishige M., Kikuchi S. Pharmacotherapy for elderly patients with delirium in a general ward setting: A retrospective study // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 70. – Art. 103024. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103024>
23. Akbari V., Ghabadi S., Mohammadi S., Khodarahmi R. The antidepressant drug; trazodone inhibits tau amyloidogenesis: prospects for prophylaxis and treatment of AD // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2020. – Vol. 679. – Art. 108218. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108218>
24. Deurwaerdère P., Bharatiya R., Chagraoui A., Giovanni G. Constitutive activity of 5-HT receptors: Factual analysis // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 168. – Art. 107967. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107967>
25. Sharp T., Barnes N.M. Central 5-HT receptors and their function; present and future // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 177. – Art. 108155. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108155>
26. Дедов И.И., Смирнова О.М., Горелышев А.С. Стресс эндоплазматического ретикула: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека // *Проблемы эндокринологии*. – 2012. – № 58 (5). – С. 57–65.
27. Mayor J.S., Pacheco A.P., Esperança S., Silva A. Trazodone in the elderly: risk of extrapyramidal acute events // *Case Reports*. – 2015. – Art. bcr2015210726. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2015-210726>
28. Sharma K.D., Colangelo T., Mills A. Trazodone-induced parkinsonism: A case report. International // *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2022. – Vol. 60. – Pp. 184–187. DOI: <https://doi.org/10.5414/cp204068>
29. Sarwar A.I. Trazodone and parkinsonism: the link strengthens // *Clinical Neuropharmacology*. – 2018. – Vol. 41 (3). – Pp. 106–108. – DOI: <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000278>
13. Amar D.T., Juday T.R., Frech F.H., Wang W., Gor D., Atkins N., Wickwire E.M. Fall risk, healthcare resource use, and costs among adult patients in the United States treated for insomnia with zolpidem, trazodone, or benzodiazepines // *Advances in Therapy*. – 2022. – Vol. 39 (3). – Pp. 1324–1340. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02041-4>
14. La A.L., Walsh C.M., Neylan T.C., Vossel K.A., Yaffe K., Krystal A.D., Miller B.L., Karageorgiou E. Long-term trazodone use and cognition: a potential therapeutic role for slow-wave sleep enhancers // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2019. – Vol. 67 (3). – Pp. 911–921. – DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-181145>
15. Wang J., Liu S., Zhao C., Han H., Chen X., Tao J., Lu Z. Effects of trazodone on sleep quality and cognitive function in arteriosclerotic cerebral small vessel disease comorbid with chronic insomnia // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 620. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00620>
16. Settimo L., Taylor D. Evaluating the dose-dependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets // *Journal of Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 32 (1). – Pp. 96–104. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881117742101>
17. Abad A.C., Guilleminault C. Insomnia in elderly patients: recommendations for pharmacological management // *Drugs & aging*. – 2018. – Vol. 35 (9). – Pp. 791–817. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0569-8>
18. Gottlieb D.J., Punjabi N.M., Newman A.B., et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance // *Arch Intern Med*. – 2005. – Vol. 165 (8). – Pp. 863–867. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.863>
19. Gonçalves A., Vieira-Coelho M. The effects of trazodone on human cognition: A systematic review // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 77 (11). – Pp. 623–637. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03161-6>
20. Davies S., Burhan A.M., Kim D., Gerretsen P., Graff-Guerrero A., Woo V.L. Sequential drug treatment algorithm for agitation and aggression in Alzheimer's and mixed dementia // *Journal of Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 32 (5). – Pp. 509–523. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881117744996>
21. Gilmore M.C., Stebbins L., Argüelles-Borge S., Trinidad B., Golden C.J. Development and treatment of aggression in individuals with dementia // *Aggression and Violent Behavior*. – 2020. – Vol. 54. – Art. 101415. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avb.2020.101415>
22. Ohsako N., Hashimoto T., Shiko Y., Kawasaki Y., Nakagawa M., Okuma T., Kurata T., Suzuki H., Ishige M., Kikuchi S. Pharmacotherapy for elderly patients with delirium in a general ward setting: A retrospective study // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 70. – Art. 103024. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103024>
23. Akbari V., Ghabadi S., Mohammadi S., Khodarahmi R. The antidepressant drug; trazodone inhibits tau amyloidogenesis: prospects for prophylaxis and treatment of AD // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2020. – Vol. 679. – Art. 108218. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108218>
24. Deurwaerdère P., Bharatiya R., Chagraoui A., Giovanni G. Constitutive activity of 5-HT receptors: Factual analysis // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 168. – Art. 107967. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107967>
25. Sharp T., Barnes N.M. Central 5-HT receptors and their function; present and future // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 177. – Art. 108155. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108155>
26. Dedov I.I., Smirnova O.M., Gorelyshev A.S. Stress endoplasmaticeskogo retikuluma: tsiologicheskii stsenarii patogeneza zaboлевanii cheloveka // *Problemy endokrinologii*. – 2012. – № 58 (5). – С. 57–65.
27. Mayor J.S., Pacheco A.P., Esperança S., Silva A. Trazodone in the elderly: risk of extrapyramidal acute events // *Case Reports*. – 2015. – Art. bcr2015210726. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2015-210726>
28. Sharma K.D., Colangelo T., Mills A.. Trazodone-induced parkinsonism: A case report. International // *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2022. – Vol. 60. – Pp. 184–187. DOI: <https://doi.org/10.5414/cp204068>
29. Sarwar A.I. Trazodone and parkinsonism: the link strengthens // *Clinical Neuropharmacology*. – 2018. – Vol. 41 (3). – Pp. 106–108. – DOI: <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000278>