Trazodon v terapii behaviorálních a psychologických příznaků demence

doc. MUDr. Roman Jirák, CSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK v Praze

V neintervenční poregistrační studii byl zkoumán efekt trazodonu na behaviorální a psychologické symptomy demence u pacientů trpících různými typy demence. Trazodon ve formě s řízeným uvolňováním (Trittico AC) se ukázal jako účinná léčba s minimem nežádoucích účinků. Nejlépe byly ovlivněny poruchy spánku, deprese, úzkost a agitovanost. Trazodon tak představuje bezpečnější alternativu k běžně používaným antipsychotikům.

Klíčová slova: behaviorální a psychologické příznaky demence, demence, deprese, poregistrační studie, trazodon.

Trazodone in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia

The effect of trazodone on behavioral and psychological symptoms of dementia was examined in a postauthorisation noninterventional study in patients suffering from different types of demenia. Trazodone controlled-release (Trittico AC) proved to be an effective treatment with minimal side effects. Sleep disorders, depression, anxiety and agitation were affected to the highest degree. Trazodone represents a more safe alternative to the commonly used antipsychotic drugs.

Key words: behavioral and psychological symptoms of dementia, postauthorisation study, dementia, depression, trazodone.

Úvod

Antidepresiva mají své výrazné místo v terapii behaviorálních a psychologických příznaků demence (BPSD). Demence mají často jako doprovodný příznak depresi. U některých typů demencí je výskyt depresí častý, např. u demencí s Lewyho tělísky nebo u vaskulární demence subkortikálního typu. U Alzheimerovy nemoci se deprese vyskytuje ve 20–50 % případů.

Antidepresiva se ale stále více používají také jako alternativa antipsychotik u neklidů v rámci demence. Lidé trpící pokročilou formou demence nejsou schopni popsat své subjektivní pocity, svůj vnitřní stav. Často reagují neklidem na dyskomfort, např. na bolest. Neklid bývá někdy spojen s úzkostí.

Proto bylo provedeno více klinických studií s antidepresivy v léčbě BPSD u demencí. Většina provedených studií však byla na poměrně malých vzorcích. Tricyklická antidepresiva 1. generace nejsou vhodná k léčbě BPSD pro své anticholinergní účinky. Nejčastěji jsou zkoušena a používána antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů reuptake serotoninu – citalopram, escitalopram, sertralin. Další zkoušená a používaná látka je trazodon (1–3).

Trazodon patří do skupiny antidepresiv SARI – serotonine antagonist and reuptake inhibitors. Je to silný blokátor 5-HT_{2A} receptorů, které se vyskytují jako heteroreceptory na noradrenergních a dopaminergních vláknech a jejich blokáda působí desinhibici noradrenalinu a dopaminu. Dále je trazodon středně silný blokátor serotoninového transportéru, a tím tedy zpětného vychytávání serotoninu. Je také antagonista receptorů 5-HT_{2C}, které se vyskytují jako heteroreceptory na GABAergních neuronech a jejich blokáda může způsobit desinhibici GABA. Tento mechanizmus pak vede k příznivému efektu na sexuální funkce, úzkost a insomnii (4). Trazodon je také blokátor noradrenergních $alfa_1$ i $alfa_2$ receptorů. Blokáda $alfa_1$ přispívá k navození somnolence, ale může vést i k ortostatickým nežádoucím účinkům. Blokáda $alfa_2$ receptorů zlepšuje serotonergní přenos. Vazba trazodonu na 5-HT_1 receptory má za následek antidepresivní i anxiolytické efekty. Trazodon blokuje receptory H_1, což má za následek hypnotický efekt. Existuje závislost blokády receptorů na dávce trazodonu – nižší dávky blokují hlavně postsynaptické 5-HT_{2A}, $alfa_1$ a H_1 receptory – tím dochází k navození somnolence. Vyšší dávky vedou hlavně k blokádě reuptake serotoninu, aktivaci 5-HT_{1A} receptorů a blokádě 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů – tím dochází k antidepresivním a anxiolytickým efektům.

Doporučené dávkování trazodonu s řízeným uvolňováním u osob vyššího věku: Začínáme dávkou 25 mg na noc. Stoupáme každé 3 dny o 25–50 mg. Obvykle dosahujeme dávky 50–150 mg 1× denně (na noc). V indikaci deprese výjimečně stoupáme do vyšších dávek, max. 300 mg.

Nejčastější nežádoucí účinky trazodonu jsou: Gastrointestinální příznaky: nauzea, xerostomie. CNS příznaky: sedace, bolesti hlavy, závrativost. Vzácněji se mohou vyskytnout další nežádoucí příznaky: zmatenost, únava, snížení

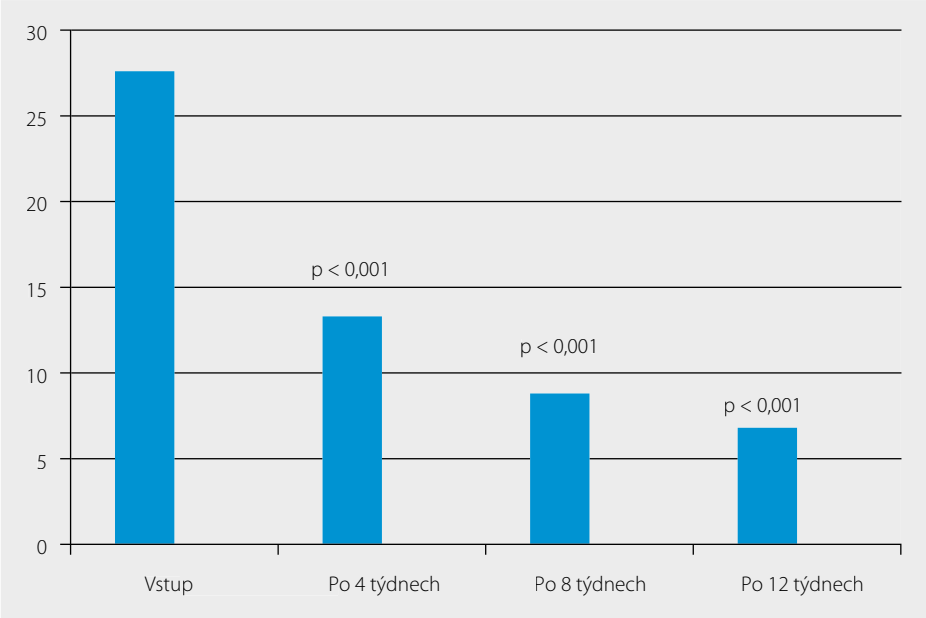
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Roman Jirák, CSc., roman.jirak@vfn.cz
Psychiatrická klinika 1. LF UK v Praze
Ke Karlovu 11, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2016; 17(1): 6–8
Článek přijat redakcí: 25. 8. 2015
Článek přijat k publikaci: 28. 9. 2015

Tab. 1. *Průměrné skóre jednotlivých příznaků a celkové skóre při jednotlivých vyšetřeních. Statistická signifikance oproti výchozím hodnotám (p < 0,001) je označena +*

	Vstupní vyšetření	Vyšetření po 4 týdnech	Vyšetření po 8 týdnech	Vyšetření po 12 týdnech
Agitovanost	5,7	2,7+	1,6+	1,3+
Agresivita	2,9	1,0+	0,8+	0,6+
Depresivní příznaky	5,5	3,4+	2,2+	1,6+
Bludy a/nebo halucinace	1,3	0,6+	0,5+	0,4+
Úzkost	5,2	2,3+	1,6+	1,2+
Poruchy spánku	6,8	3,3+	2,1+	1,6+
Celkové skóre	**27,6**	**13,3+**	**8,8+**	**6,8+**
CGI-S	**5,4**	**4,3+**	**3,7+**	**3,3+**

Graf. 1. *Celkové skóre uvedených neuropsychiatrických příznaků (n = 69) (ve srovnání se vstupním vyšetřením jsou další výsledky vyšetření signifikantně lepší – p < 0,001)*



koncentrace pozornosti, zácpa, průjem, příbytek na váze, úbytek na váze, hypertenze, hypotenze, synkopa a další.

Na co si musíme dát pozor při užití trazodonu u seniorů: Nepoužívat u pacientů při rekonvalescenci z infarktu myokardu. Zvýšená pozornost musí být u pacientů trpících epilepsií, cerebrovaskulárním onemocněním, jaterní nebo renální insuficiencí. Velmi vzácně se může vyskytnout priapizmus (5–10).

Vlastní studie

Cíl studie

Ověření efektu dvanáctitýdenního podávání trazodonu u pacientů trpících demencí různého typu k zmírnění behaviorálních a psychologických příznaků demence, zejména deprese a agitovanosti i jiných forem neklidu.

Byla provedena multicentrická neintervenční dotazníková studie, hodnotící efekt trazodonu s řízeným uvolňováním (Trittico AC) na behaviorální a psychologické příznaky demence. Studie, schválená Státním ústavem pro kontrolu léčiv (IČ SUKL 1403170000), probíhala od dubna do prosince 2014 a účastnilo se pět center: Psychiatrická klinika 1. LF UK Praha (doc. MUDr. Roman Jirák, CSc.), Psychiatrická nemocnice Kroměříž (prim. MUDr. Mgr. Jan Lužný, Ph.D.), Psychiatrická nemocnice Dobřany (prim. MUDr. Vanda Franková), Psychiatrická nemocnice Havlíčkův Brod (prim. MUDr. Jiří Konrád), Psychiatrická nemocnice Bohnice (prim. MUDr. Richard Krombholz).

Metodika

Neintervenční poregistrační studie trvala 12 týdnů. Hodnocení, kromě prescreeningu, bylo provedeno při nasazení medikace, po 4, 8 a 12 týdnech medikace. Do studie byli zařazeni pacienti s různými demencemi, s naprostou převahou pacientů trpících Alzheimerovou chorobou a smíšenými alzheimerovsko-vaskulárními demencemi, s přítomností depresivní symptomatiky. Kritéria pro zařazení pacientů do poregistrační neintervenční studie byla identická s indikacemi uvedenými v platném SPC, tj. depresivní pacienti s demencí různého původu.

Diagnóza byla stanovena ošetřujícím lékařem. Přítomnost depresivní symptomatiky byla vyhodnocena podle "NIMH provisional Diagnostic criteria for depression in Alzheimer disease" (11). O zařazení pacientů do studie rozhodl ošetřující lékař na základě vlastního úsudku o vhodnosti tohoto typu terapie pro konkrétního pacienta. Nebyli zařazováni pacienti s aktuální somatickou dekompemnzací nebo s aktuálními změnami medikace pro somatická onemocnění.

Hodnocení účinnosti: Byly hodnoceny neuropsychiatrické příznaky – intenzita a četnost: agitovanost, agresivita, depresivní příznaky, bludy a /nebo halucinace, úzkost, poruchy spánku. Skóre jednotlivých příznaků (0–12) = četnost (0–4) × intenzita (0–3). Tyto položky byly použity z testu NPI – Neuropsychiatric Inventory (12), 1 položka byla modifikována (sloučení položek „bludy" a „halucinace"). Dále byla použita škála Clinical Global Impression CGI-S (seriousness). Zároveň bylo provedeno hodnocení snášenlivosti léčby lékařem a sledován výskyt nežádoucích účinků trazodonu. Vždy bylo provedeno kontrolní psychiatrické vyšetření. Hodnoty skóre neuropsychiatrických příznaků i CGI-S byly statisticky vyhodnoceny a porovnány ve 4., 8. a 12. týdnu se vstupními hodnotami pomocí párových t-testů.

Výsledky

Charakteristika souboru

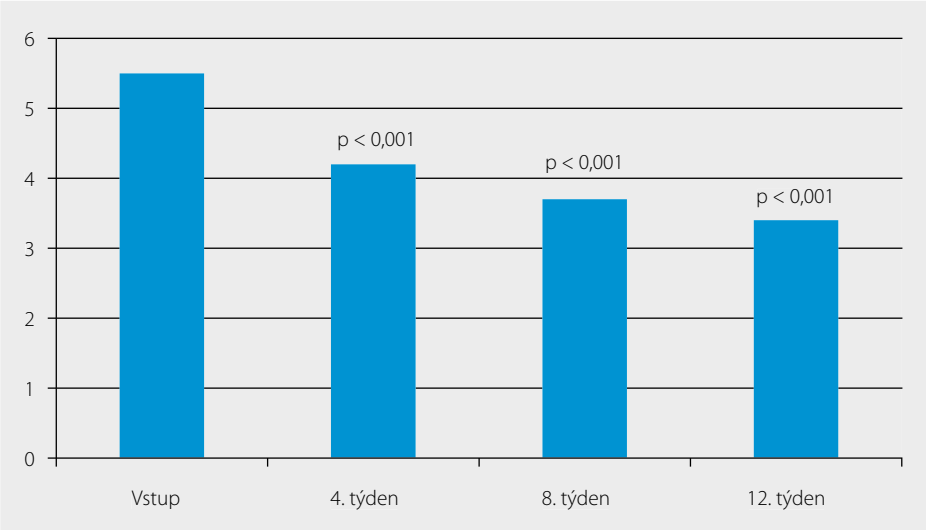
Soubor pacientů: Do studie bylo zařazeno celkem 72 pacientů (22 žen a 50 mužů). Průměrný věk pacientů byl 78 let (rozmezí 57–96 ± 8,3 let). 3 pacienti (4 %) předčasně studii ukončili – 1 pro neúčinnost, 1 pro neúčast na follow-up vyšetření a 1 pro nežádoucí účinek (hypotenze). Terapie probíhala 26× ambulantní, 46× ústavní formou.

33 pacientů bylo ženatých/vdaných, 5 rozvedených, 4 svobodní/svobodné, 29 ovdovělých, u 1 osoby nebyl stav uveden. Dle vzdělání – 8 mělo vysokou školu, 27 střední školu, 14 nižší odborné vzdělání, 21 pouze základní vzdělání.

Průměrná dávka trazodonu na konci studie byla 129,5 mg (25–300 mg).

Rozdělení pacientů dle typu demence: 17× čistá Alzheimerova choroba, 10× frontotempo-

Graf. 2. *Hodnocení pomocí CGI-S (ve srovnání se vstupním vyšetřením jsou další výsledky vyšetření signifikantně lepší – p < 0,001)*



rální lobární degenerace, 5× demence s Lewyho tělísky, 35× smíšená (alzheimerovsko-vaskulární) demence, 5× čistá vaskulární demence.

Všechny sledované položky se signifikantně zlepšily již po 4 týdnech podávání, k jejich dalšímu pozvolnému poklesu docházelo v osmém a dvanáctém týdnu. Zlepšení oproti výchozím hodnotám před nasazením trazodonu bylo statisticky signifikantní (p < 0,001), a to již po čtyřech týdnech podávání. Rovněž celkové skóre všech příznaků bylo signifikantně lepší (p < 0,001) již po 4 týdnech a mělo tendenci k dalšímu zlepšování, další zlepšení výsledků v osmém a dvanáctém týdnu již však nebylo statisticky významné. Výsledky viz tabulka 1. a graf 1.

Analogicky došlo ve všech sledovaných intervalech k významnému snížení závažnosti onemocnění (CGI-S) vzhledem k výchozím hodnotám, viz graf 2.

Nejvíce se zlepšily položky: poruchy spánku, agitovanost, depresivní symptomatika a úzkost.

Jednotlivé typy demencí se v uvedeném hodnocení od sebe podstatně nelišily.

Hodnocení efektu terapie lékařem: U 32 pacientů došlo k výraznému zlepšení, u 25 k střednímu zlepšení, u 10 k mírnému zlepšení a 2 pacienti zůstali bez podstatných změn. Žádný pacient nebyl zhoršen.

Snášenlivost terapie hodnotili lékaři u 66 pacientů jako velmi dobrou, 4 pacienti vykázali střední snášenlivost a 3 pacienti hraniční snášenlivost terapie. U žádného z pacientů se nevyskytla intolerance trazodonu.

Výskyt nežádoucích účinků: Ve studii se vyskytlo u 5 pacientů celkem 10 nežádoucích účinků. Byly to: 4× somnolence, 4× sedace, 1× hypotenze, 1× nauzea. Nejednalo se o závažné nežádoucí účinky.

Diskuze a závěr

Trazodon s řízeným uvolňováním (Trittico AC) se ukázal ve dvanáctitýdenním sledování jako vhodný a bezpečný lék pro léčbu behaviorálních a psychologických symptomů demence. Představuje tak příznivou alternativu k antipsychotikům, která mohou působit u osob trpících demencí řadu závažných nežádoucích příznaků. Výhodou je příznivé ovlivnění více složek BPSD – deprese, insomnie i poruch chování.

Ve studii nebyly zjištěny podstatné rozdíly mezi jednotlivými typy nejčastějších demencí (Alzheimerova nemoc, frontotemporální lobární degenerace, smíšená alzheimerovsko-vaskulární demence, demence s Lewyho tělísky, vaskulární demence), výsledky však mohou být zkresleny malými počty probandů v jednotlivých skupinách. V souladu s literaturou je trazodon vhodný pro všechny uvedené typy demencí (1–3, 7). Zvláště cenné je jeho příznivé působení na BPSD u frontotemporálních lobárních degenerací, kde dosud nemáme vhodnou terapii. V indikaci frontotemporální demence je trazodon uveden v českých Doporučených postupech psychiatrické péče IV. Trazodon lze doporučit u demencí s behaviorálními a psychologickými symptomy demence, zvláště s nespavostí, agitovaností a jinými formami neklidu, s depresí a úzkostí.

Výsledky studie se shodují s výsledky dosahovanými v klinické praxi. Autoři si uvědomují, že výsledky mohly být do určité míry zkresleny výběrem pacientů. Nebyli zařazeni pacienti s vážnými aktuálními somatickými stavy, které by mohly zvýšit výskyt nežádoucích příznaků i modifikovat účinnost trazodonu. Na druhou stranu však byli zařazeni i pacienti se závažnými somatickými chorobami, které však byly stabilizované, na dlouhodobé zavedené terapii. Zatím bylo provedeno málo klinických studií, se kterými by bylo možno výsledky porovnat, ale dosud provedené studie se s našimi výsledky shodují. Chybí rozsáhlá randomizovaná, placebem kontrolovaná studie. Nicméně provedená neintervenční studie přinesla dobré výsledky v léčbě behaviorálních a psychologických příznaků demence s malým výskytem nežádoucích účinků terapie.

Studie byla podpořena grantem společnosti Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

LITERATURA

1. Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and Tolerability of Antidepressants in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. A Literature Review of Evidence. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2011; 26(3): 169–183.
2. Hershey LA, Aggarwal R, Jindal P, Baranskaya I. Managing Agitation in Alzheimer Disease and Related Disorders. JSM Alzheimer's Dis Related Dementia 1(2): 1007.
3. Kaye ED, Petrovic-Poljak A, Verhoeff NPLG, Freedman M. Frontotemporal Dementia and Pharmacologic Interventions. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2010; 22: 19–29.
4. Raboch J. Zařazení antidepresiva trazodonu v klinické praxi. Practicus, 2009; 8(2): 24–26.
5. Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MPD, Quintas JL, Lima J. De Oliviera, Miranda LC, Pimentel LW, Medeiros-Souza P. Trazodone for the Treatment of Sleep Disorders in Dementia. Arq Neuropsiquiatr 2011; 69(1): 44–49.
6. Češková E. Trazodon v neurologické praxi. Neurológia pre prax 2006; 7(2): 120–122.
7. Jirák R. Použití trazodonu k léčbě behaviorálních a psychologických příznaků demence. Česká a slovenská psychiatrie, 2013; 109(5): 224–226.
8. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx Ch, et al. Frontotemporal Dementia: A Randomised, Controlled Trial with Trazodone. Dementia and Geriatric Cognitive Diasorders, 2004; 17(4): 355–359.
9. Lužný J. Naše zkušenosti s léčbou behaviorálních a psychologických příznaků trazodonem u pacientek s mírnou nebo středně těžkou Alzheimerovou chorobou. Psychiatrie pro praxi, 2014; 15(3): 118–121.
10. Martinón-Torres G, Fioravanti M. Trazodone for agitation in dementia. The Cochrane Library, Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. Published online 16 JUL 2008. DOI: 10.1002/14651858.CD004990.
11. Šulcová A. Multimodální farmakologické působení tarzodonu. Psychiatrie 2015; 19(1): 49–52.
12. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients. Neurology 1997; 48 (Suppl. 6): S10–S16.
13. Teng E, et al. Diagnosing Depression in Alzheimer Disease With the National Institute of Mental Health Provisional Criteria. Am J Geriatr Psychiatry. 2008; 16(6): 469–477.