

TRAZODON V LÉČBĚ DEPRESE S ÚZKOSTÍ A NESPAVOSTI

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno

V současné době máme k dispozici specifická antidepresiva, selektivně ovlivňující dostupnost základních monoaminových neurotransmiterů spojených s depresí. Důraz na znalost mechanismu účinku a zavedení nových galenických forem obnovily zájem o některé starší preparáty včetně trazodonu. Trazodon je specifické serotonergní antidepresivum charakterizované mírnou inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a silnou blokadou serotoninových receptorů typu 5-HT_{2A}. Kromě antidepresivního působení má anxiolytické vlastnosti a pozitivně ovlivňuje poruchy spánku včetně úpravy spánkové architektury. Výhodné je, že nepůsobí sexuální dysfunkce. Tyto jeho vlastnosti lze využít při volbě antidepresiva dle převažujících příznaků. V ČR je dostupný pouze trazodon ve formě s pomalým uvolňováním (Trittico AC), u kterého předpokládáme oproti klasickému trazodonu nižší výskyt vedlejších účinků a lepší kompliance.

Klíčová slova: specifická antidepresiva, serotonin, trazodon, anxieta, insomnie.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 3: 146–148

Účinnost antidepresiv (AD) je spojována se zvýšením dostupnosti monoaminových neurotransmiterů. Monoaminy zahrnují katecholaminy (noradrenalin, dopamin) a další přenašeče nervového vzruchu s rozdílnými chemickými strukturami (serotonin, acetylcholin, histamin). V současné době máme k dispozici širokou paletu AD, která specificky ovlivňují dostupnost nejdůležitějších monoaminových neurotransmiterů (noradrenalinu a/nebo dopaminu a serotoninu) kromě inhibice jejich odbourávání v podstatě dvěma základními způsoby – blokadou jejich zpětného vychytávání a/nebo modulací příslušných receptorů. Tento přístup znamená určité zjednodušení, avšak pro potřeby klinické praxe je dostačující. Specifická AD dostupná v ČR jsou uvedena v tabulce 1.

K serotonergním AD patří inhibitoři zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a také trazodon, který je antagonistou serotonergních receptorů a současně inhibuje zpětné vychytávání serotoninu (SARI).

Specifická AD rozšiřují významným způsobem současné armamentarium AD. Umožňují cílenou léčbu depresivní poruchy dle klinického obrazu a cílené ovlivnění reziduálních příznaků, protože deficit serotoninu je spojován převážně s úzkostí, iri-

tabilitou, hostilitou, impulzivitou, agitovaností, hypochondrií a suicidalitou; nedostatek noradrenalinu a/nebo dopaminu je spojován s únavou, apatií, anhedonií, nesoustředivostí, nevykonností a nedostatkem iniciativy včetně sexuální oblasti (2, 15).

V posledních letech znalosti o možných mechanismech účinku AD hrají stále větší roli při volbě optimální léčby. Pod tímto úhlem přehodnocujeme i postavení některých starších preparátů včetně trazodonu.

Trazodon

Trazodon je první triazolopyridinový derivát vyvinutý jako AD. Chemická struktura trazodonu je znázorněna na obr. 1. Byl syntetizován před 30 lety, v r. 1982 byl zaveden v USA pod názvem Desyrel. Je to první preparát ze skupiny SARI, který kombinuje významný antagonismus serotoninových receptorů typů 5-HT₂ s méně významnou blokadou zpětného vychytávání serotoninu. Účinek na serotonergní systém je komplexní. Jeho aktivní metabolit m-chlorofenyl-piperazin (MCP) je významným přímým agonistou serotoninu.

Dále je trazodon slabý blokátor presynaptických alfa 2 adrenergických receptorů, relativně silný an-

tagonista postsynaptických alfa 1 a má mírnou antihistaminergní aktivitu.

Je dobře absorbován, vylučovací poločas se pohybuje v rozmezí 9,1–10,8 hodin. Metabolizován je v játrech enzymatickým systémem CYP 450 a významně klinicky ho neinhibuje (z toho vyplývá malý potenciál pro vznik lékových interakcí) (1, 15).

Co vyplývá klinicky z uvedeného farmakologického profilu kromě antidepresivního účinku?

1. sedativní efekt (přispívá k tomu i alfa₁ blokádou účinek a mírná blokáda histaminových receptorů typu H₁)
2. anxiolytický efekt
3. vliv na spánek – zlepšení insomnie včetně spánkové architektury
4. minimální účinek na sexuální funkci.

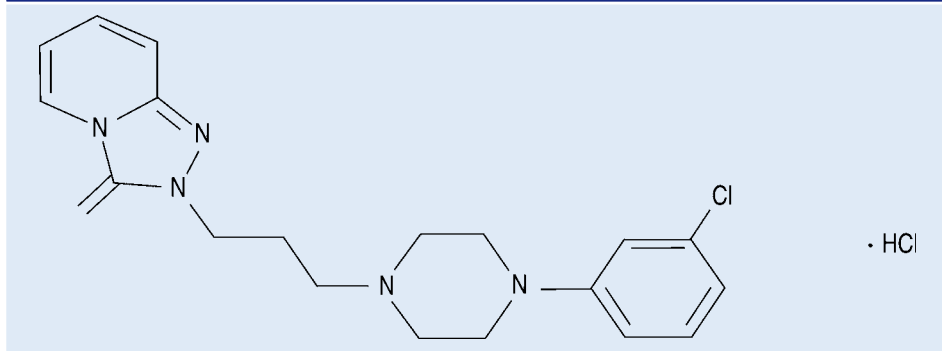
Účinnost a indikace trazodonu

Depresivní porucha

Trazodon prošel v této indikaci všemi fázemi klinického zkoušení. V metaanalýze 8 dvojité slepých kontrolovaných studií byl trazodon významně účinnější než placebo a byl stejně účinný jako klasická AD, SSRI, bupropion a převážně stejně účinný jako duální AD v krátkodobé i dlouhodobé léčbě de-

Tabulka 1. Aktuálně dostupná AD preferenčně ovlivňující dostupnost jednotlivých neurotransmiterů („specifická“ AD) – volně upraveno dle Stahla

Serotonergní antidepresiva
SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors – inhibitoři zpětného vychytávání serotoninu)
SARI (serotonin antagonist/reuptake inhibitor – antagonisté serotoninu a inhibitoři zpětného vychytávání serotoninu): trazodon
Nor – /a dopaminergní antidepresiva
NRI (noradrenaline reuptake inhibitors – inhibitoři zpětného vychytávání noradrenalinu): reboxetin (atomoxetin)
NDRI (noradrenaline and dopamin reuptake inhibitors – inhibitoři zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu): bupropion
D2/D3 autoreceptorový antagonisté: amisulprid (50–100 mg)
D2/D3 agonisté: pramipexol*
Dualistická antidepresiva
SNRI (serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors – inhibitoři zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu): venlafaxin, milnacipran, (duloxetin)
NaSSA (noradrenalin and specific serotonergic antidepressant – noradrenalinové a specifické serotonergní antidepresivum): mirtazapin
Legenda: v závorce uvedené látky budou registrovány v dohledné době, * není registrován jako antidepresivum

Obrázek 1. Trazodon – první triazolopyridinový derivát vyvinutý jako antidepresivum

presivní poruchy. Účinnost trazodonu v této indikaci byla shrnuta nedávno i v české literatuře (1).

Ukazuje se také, že může mít rychlejší nástup anxiolytického účinku vzhledem k ostatním AD (14).

Anxiolýza

Jeho anxiolytické vlastnosti jsou srovnatelné s chlórdiazepoxydem a diazepamem a jsou prokazatelné již v dávce 50 mg denně (12, 17). Z toho vyplývá i možnost použití trazodonu u depresivní poruchy s výraznou anxiétou a v nízkých dávkách ke zvládnutí agitovanosti u starších pacientů.

Insomnie

Vzhledem k sedativním vlastnostem a příznivému vlivu na spánkovou architekturu je užíván jako hypnotikum hlavně tam, kde je užití benzodiazepinových hypnotik riskantní. Trazodon prodlužuje celkovou dobu spánku a dobu pomalovlnného spánku (SWS – slow wave sleep), snižuje počet a trvání nočního probouzení a prodlužuje latenci REM fáze spánku. Na rozdíl od tricyklických AD neovlivňuje fázi IV spánku. Z uvedeného vyplývá, že ovlivňuje příznivé parametry spánku, které jsou změněny u de-

prese, a upravuje spánkovou architekturu k normě (13).

Řada kazuistik i malá kontrolovaná dvojitě slepá studie potvrdily účinnost trazodonu antidepresivně navozené insomnie a v kombinaci s méně sedativně působícími psychotropními látkami. Ve dvojité slepé placebem kontrolované studii u 17 depresivních nemocných s insomnií souvisejících s aplikací fluoxetinu nebo bupropionu byl trazodon signifikantně účinnější v dávce 50–100 mg než placebo (5, 10). Také byl zjištěn významně větší vliv na poruchy spánku ve dvojité slepé studii srovnávající trazodon s pozvolným uvolňováním s paroxetinem v léčbě nemocných s depresivní poruchou (7).

Cílená ovlivnění reziduálních příznaků

Uvedený farmakologický profil nabízí teoretické zdůvodnění pro použití trazodonu v kombinaci s jinými AD s cílem odbourat přetrvávající symptomatologie nebo odstranit vedlejší účinky prvního AD s předpokládaným sekundárním ziskem posílení antidepresivního účinku.

Dle Nierenberga k častým reziduálním příznakům, které mohou narušovat kvalitu života, patří po-

ruchy spánku (11). Při přetrvávající nespavosti může mít podání trazodonu řadu výhod (dostačující je malá dávka, není návykový, může také pozitivně ovlivnit antidepresivně navozenou sexuální dysfunkci).

Vedlejší účinky

Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou sedace, ortostatická hypotenze, závratě, bolesti hlavy a nauzea. Výsledkem alfa 1 blokujících vlastností je suchost v ústech. Některé z vedlejších účinků mohou být u některých nemocných výhodné, například navození sedace u úzkostných a agitovaných nemocných. Kromě hypotenze byla popsána i synkopa u starších pacientů. Hypotenzivní účinek limituje jeho použití u gerontopopulace, kde je jinak klinický profil velmi výhodný.

V terapeutických dávkách nemá negativní ionotropní efekt na srdce, ale byly popsány případy vzniku kardiální arytmie i u nemocného s negativní kardiální anamnézou (6, 8, 18).

Při podávání trazodonu se můžeme zřídka setkat s priapizmem, prolongovanou erekcí bez přítomnosti sexuálního stimulu. Priapizmus je spojován s alfa1 adrenergní blokádou, vyskytuje se i při dávkách menších než 150 mg trazodonu denně, obvykle v prvním měsíci léčby. Trazodon je AD relativně nejčastěji spojované s tímto vedlejším účinkem. Poslední informace o incidenci udává 21 případů v době od roku 1995 do r. 2000, tj. cca 1 případ na 35 000 léčených (1). Pacient by měl vědět, že má informovat svého lékaře, pokud by se objevovaly častější a prolongované erekce.

Bezpečnost

Často používaná kritéria bezpečnosti jsou přežití při předávkování a pohotovost k lékovým interakcím. Výhodou trazodonu je široké terapeutické rozmezí a relativní bezpečnost. Pokud došlo k intoxikaci pouze trazodonom, fatální případy byly popsány pouze při kombinaci trazodonu s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém (3). Trazodon nevede ke klinicky významným lékovým interakcím. Výjimečně byl popsán serotoninový syndrom při kombinaci s buspironem, paroxetinem a amitriptylinem (4).

Nové galenické formy

Podobně jako v celé medicíně i v psychiatrii se snažíme maximálně využít toho, co máme aktuálně k dispozici. Objevují se nové galenické formy léků, které jsou více „přátelštější“ k jeho uživateli. U trazodonu jsme dostali do rukou formu s pomalým uvolňováním (Trittico AC). U této formy lze očekávat prodloužené trvání účinku, snížení maximálních hladin a tím i menší výskyt a intenzitu vedlejších účinků, lepší snášenlivost a zvýšení compliance (16). V ČR je trazodon dostupný pouze v této formě od r. 2002

pro psychiatrii, neurologii a sexuologii. Od r. 2005 je také uvolněn pro praktické lékaře.

Volba antidepressiva

Při volbě AD vycházíme: 1. z předchozí zkušenosti pacienta s léčbou (pokud je k dispozici), 2. z klinického obrazu deprese a 3. ze znalostí vedlejších účinků jednotlivých AD.

Kdy volíme trazodon?

- u depresivní poruchy s převažující úzkostí a insomnií, která bývá častá u rekurentní depresivní

poruchy (až 40 %) (9). Trazodon je vhodný zvláště v ambulantní praxi, umožňuje vyhnout se polyfarmacii (není nutná kombinace s benzodiazepinovými hypnotiky)

- u poruch spánku v rámci deprese (primární nebo indukované AD) využíváme jeho sedativní efekt bez rizika návyku a tolerance
- u depresivních nemocných, sexuálně aktivních, vyžadujících dlouhou léčbu AD, kdy využíváme minimální tendence trazodonu vyvolávat sexuální dysfunkce
- u sexuální dysfunkce navozené AD.

Shrnutí a závěry

Trazodon je účinné serotonergní AD, které kombinuje dva možné mechanismy zvýšení dostupnosti serotoninu. Má anxiolytické a sedativní působení, pozitivně ovlivňuje spánek včetně úpravy jeho architektury. Je nyní dostupné ve formě s dlouhodobým uvolňováním.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU Brno a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice
e-mail: eceska@med.muni.cz

Literatura

- Anders M, Kitzlerová E. Trazodonum. Remedica 2004; 14: 452–463.
- Češková E. Koncept NDRI v léčbě deprese. Čes. a slov. Psychiatrie 2005; 101: 28–31.
- Gamble DE, Peterson LG. Trazodone overdose: four years of experience from voluntary reports. J Clin. Psychiatry 1986; 47: 544–6.
- Gillman PK. Serotonin syndrome history and risk. Fundamental Clin Pharmacol 1998; 12: 482–491.
- James SP, Mendelson WB. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. J Clin Psychiatry 2004; 65: 752–5.
- Janowski D, Curtis G, Ziskok S, et al. Ventricular arrhythmia possibly aggravated by trazodone. Am J Psychiatry 1983; 140: 796–7.
- Kasper S, Olivieri L, DiLoreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. Current Medical Research and Opinions 2005; 21: 1139–1146.
- Lippman S, Bedford P, Manshadi M, et al. Trazodone cardiotoxicity. Am J Psychiatry 1983; 140: 1383.
- Melartin TK, Rytasala HJ, Leskela US, et al. Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV major depression. J Clin Psychiatry 2004; 65: 810–819.
- Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, et al. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. Am J Psychiatry 1994; 151: 1069–72.
- Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. J Clin Psychiatry 1999; 60: 221–225.
- Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorders: a placebo controlled comparison with imipramine, trazodone and diazepam. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 884–95.
- Saletu-Zylharz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, et al. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002; 26: 249–60.
- Schatzberg AF. Trazodone: a 5-year review of antidepressant efficacy. Psychopathology 20, 1987; 20 (Suppl. 1): 48–56.
- Stahl SM. Essentials psychopharmacology. 2nd edition. Cambridge University Press, 2000.
- Stahl SM. At long last, long-lasting psychiatric medications: an overview of controlled-release technologies. J Clin Psychiatry 2003; 64: 355–356.
- Wheatly D. Evaluation of trazodone in the treatment of anxiety. Current Therapeutic Research 1976; 20: 74–83.
- Winkler D, Ordner R, Pjrek E, et al. Trazodone-induced cardiac arrhythmias: a report of two cases. Hum Psychopharmacol 2006; 21: 61–62.