

Zaznělo na XVIII. česko-slovenském psychiatrickém sjezdu

Brno, 25.–27. září 2019

Život není jen sen

Na 18. ročníku česko-slovenského psychiatrického sjezdu, který proběhl 25.–27. září v brněnském hotelu International, proběhlo satelitní sympozium společnosti Angelini s názvem Život není jen sen. Sympozium se skládalo ze dvou přednášek věnovaných léčbě deprese, kde ústředním tématem bylo antidepresivum trazodon, jako účinná látka ovlivňující spánek i depresi. Přinášíme souhrn přednášek, které během sympozia zazněly.

Svou převážně obecně zaměřenou přednáškou **Letem receptorovým světem** doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D., seznámil posluchače na příkladu trazodonu s pohledem na etiopatogenezi deprese a vývoj poznání toho onemocnění. Věnoval se spotřebě antidepresiv v ČR a zemích OECD a nahlédl také do budoucnosti léčby deprese.

Prevalence depresivního onemocnění

Výskyt deprese souvisí mimo jiné s ekonomikou dané země, tedy prevalence depresivních onemocnění v populaci roste s nárůstem HDP jednotlivých zemí. Existuje řada teorií o tom, že vznik deprese souvisí s životním stylem, potravou a podobně. Graf spotřeby antidepresiv vycházející ze zdravotních statistik OECD z roku 2017 ukazuje, že Slovensko má ve srovnání s Českou republikou spotřebu antidepresiv podstatně nižší, a její hodnota je téměř o dvacet definovaných denních dávek na 1000 osob na den (DDD/1000/den) méně, než je průměr zemí OECD. Česká republika byla v roce 2017 na 55,0 DDD/1000/den, dnes už je na padesáti devíti a sousední Slovensko vzrostlo ve spotřebě antidepresiv ze čtyřiceti na čtyřicet pět DDD/1000/den. Jedná se o určitý ukazatel toho, jak se společnost k depresi staví, jaký má systém psychiatrické péče, jakou má detekci tohoto onemocnění a podobně. Zdaleka ne všichni pacienti s depresí jsou léčeni.

Spotřeba psychofarmak v ČR

Křivka spotřeby psychofarmak v ČR od roku 2003 do roku 2017 (Obr. 1.) (1) ukazuje jediné pozitivum, a to pokles spotřeby denních dávek klasických benzodiazepinů. Naopak roste spotřeba hypnotik. Jedna z hypotéz zní, že jelikož většina používaných antidepresiv je z jedné skupiny (SSRI) a tato skupina si neumí poradit se spánkem, reziduální příznaky potom řešíme komedikací. Druhý

nejčastěji předepisovaný lék u antidepresiva typu SSRI je hypnotikum nebo trazodon.

Budoucnost léčby a moderní pohledy na depresi

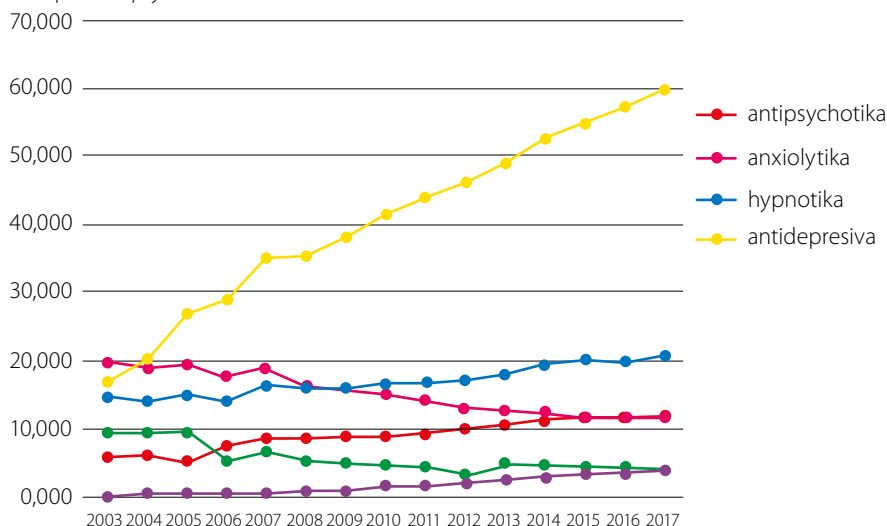
Dnes máme k dispozici celou řadu různých typů antidepresiv. Jejich vývoj pokračuje, ale stále se týká, jak říká Cyril Höschl, „šplouchání monoaminů na synapsích“. Některé látky lehce vybočují tím, že pracují s jinými mechanismy, ale není jich mnoho. Budoucnost se zdá být v biologické léčbě, o čemž už existují studie ve Spojených státech a západních zemích. Cílem biologické léčby je podávání monoklonálních protilátek proti cytokinům IL-6, TNF-α a dalším, její výsledky jsou zatím povzbuzující. Monoaminová teorie na synapsích je

jednoduchým modelem, jak vysvětlit sobě i svým pacientům fungování antidepresiv. Ve skutečnosti jsme mnohem dále a mechanismů vzniku deprese bude pravděpodobně daleko více. Přesahují synapsi a zasahují do genomu (objevují se první diagnostické skupiny, které začínají být ovlivňovány také genetickou léčbou).

Interakce neurotransmiterových systémů

Na co ještě často zapomínáme, je, že jednotlivé neurotransmiterové systémy jsou ve vzájemném tonu, tedy že se nějakým způsobem navzájem ovlivňují. Příkladem budiž podávání SSRI a vyvolání třesu, který je častým příznakem. Zde se hledá

Obr. 1. Spotřeba psychofarmak DDD/1000/den v ČR



interakce tonu serotoninu a dopaminu, kde zvýšením aktivace serotoninových receptorů snižujeme aktivitu dopaminergního systému a vyvoláme příznaky velmi podobné těm, kterými trpí lidé s Parkinsonovou nemocí. Poslední dobou se velký zájem věnuje prefrontálnímu kortexu. Můžeme ho stimulovat, ale existují i léčiva, která ovlivňují koncentrace jednotlivých neurotransmiterů v této oblasti, jež je důležitá z hlediska modulače kognitivního efektu. Tato oblast a její aktivita má také velký a tlumivý vliv na amygdalu a ukazuje se, že lidé se dělí podle různých genotypů serotoninového transportéru, pokud je transportérů méně, je menší také útlum amygdaly, hledá se tedy i v těchto doménách. Únava, apatie či poruchy kognitivních funkcí jsou dávány do souvislosti s noradrenalinem, je zde i dopaminergní dysfunkce a ví se, že některá antidepresiva dokáží zasahovat i dopaminergní systém. Jedná se například o sertralin, venlafaxin ve vyšších dávkách či bupropion.

Důležitost serotonergního systému v léčbě deprese

Především serotonergní systém je cílem řady intervencí a interakce je důležitá zejména na postsynaptické části a zde existuje řada látek, které například samy sobě blokují nežádoucí účinky. Lze uvést příklad mirtazapinu, který zvyšuje koncentrace serotoninu, avšak tím, že blokuje postsynaptické receptory, nedochází k tak silné aktivaci a nedochází k rozvoji daných příznaků. Každá z látek tedy má určitý profil, jenž se týká jak transportérů, tak i subtypů receptorů. Z hlediska depresivních stavů, úzkosti, ale i u schizofrenie je důležitý receptor 5-HT1A, na jehož způsoby ovlivnění jsou směřována množství studií a finančních prostředků.

Role zánětu v etiopatogenezi deprese

Jinak vypadá mozek pacienta, který má dlouhé trvání neléčené deprese, ve srovnání s mozkem pacienta, který má kratší trvání deprese. Mozky se při zobrazení odlišují intenzitou červených teček, které představují de facto aktivované mikroglie, komponentu zánětu, a jsou ve fázi produkce cytokinů, které dále ovlivňují metabolismus. Dochází k určité interakci imunitního a nervového systému a tentokrát už ne na imaginární úrovni, ale na zcela konkrétní interakci například přes indolaminoxidázu, přes kyselinu chinolinovou a další látky. Ukazuje se, že zánět také působí tam, kde antidepresiva

zasahujeme, to znamená iniciujeme znovu zánětem poškozenou neuroneogenezi (v dospělém mozku se dělí neurony, dělení klesá, pokud jsme ve stresu, a ukazuje se, že zde velkou roli hrají právě cytokiny).

Role metabolismu a dalších faktorů v etiopatogenezi deprese

Tryptofan je prekurzorem monoaminů, zejména indolaminů, nevzniká z něj pouze serotonin, ale i další kinureninové metabolity. Také se z něj vytváří velmi důležitý hormon, jehož plazmatická koncentrace je nejvyšší v noci, a to je melatonin. Odtud pochází teoretická myšlenka, proč je deprese nejhorší ráno, jelikož se v noci tvoří z tryptofanu melatonin a nedostává se substrátu na tvorbu serotoninu, ovšem jediné mikrodialýza mozku by tuto teorii potvrdila. Pokud máme před sebou pacienta, který reagoval na antidepresiva typu SSRI, a vyvoláme depleci pomocí deplečních testů (2), vyvoláme u takového pacienta depresivní příznaky a zároveň zastavíme neoneurogenezi.

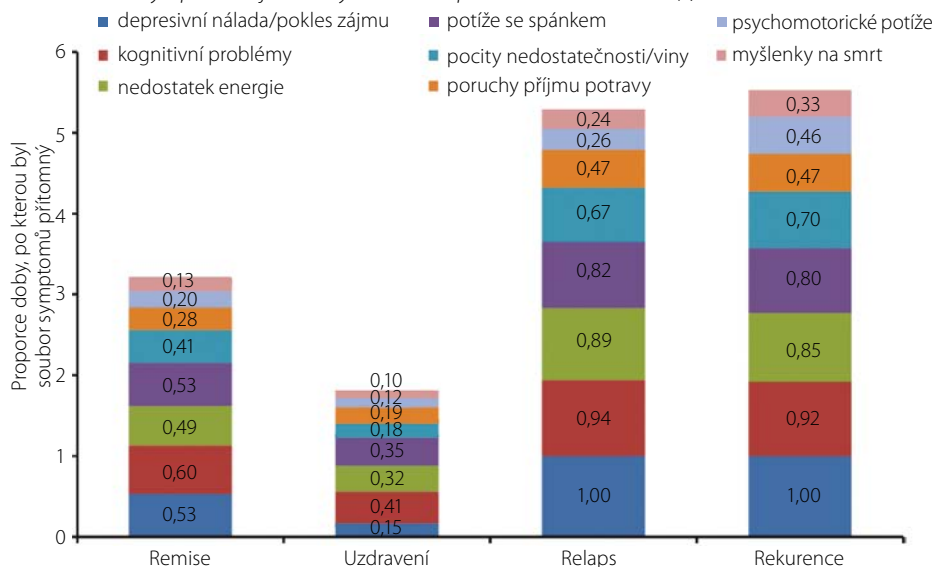
Dalším méně známým bodem jsou glie (též neuroglie). Ty tvoří daleko větší část hmoty mozku než samotné neurony a ukazuje se, že mají také výrazný vliv na koncentraci neurotransmiterů v synapsi. Mají na sobě transportéry a receptory a zdá se, že budou také jednou ze součástí etiopatogenetického řetězce, který vidíme ve výsledku v prožitku depresivní nálady. Strukturální změny u depresivních nemocných jsou mnohé a každý receptorový systém je dnes zmapován, a také již víme, že některé receptory se nachází více v kortexu, jiné spíše v bazálních gangliích.

Mechanismus interakce těchto systémů u antidepresiv a antipsychotik je velmi podobný, k interakci dochází v oblasti ventrální tegmentální arey, kde je taková přepojovací stanice mezi serotoninem a dopaminem do prefrontální oblasti, a atypická antipsychotika typu například risperidonu jsou známá tím, že blokují určité typy serotonergních receptorů a uvolňují dopamin, takže se některým těmto látkám říkálo releaser serotonin-dopamin nebo noradrenalin-dopamin releaser. Neurotransmiterové systémy spolu tedy komunikují, neexistuje o tom mnoho studií, ale jedna práce například sledovala, jak po podání SSRI klesá koncentrace metabolitů noradrenalinergních látek v mozkomíšním moku – to znamená, že když zvedneme hladinu serotoninu, měníme i hladinu noradrenalinu, tedy nejenom dopaminu.

Přehled monoaminových systémů

S jednotlivými subtypy receptorů se spojují určité účinky, serotoninový receptor 5-HT1A je antidepresivní, anxiolytický, prokognitivní, receptor 5-HT2A souvisí se spánkem, úzkostí, sexuálními funkcemi. Takže víme, že když podáváme SSRI, zvedneme hladinu serotoninu tak, že ovlivní všechny tyto receptory a indukujeme vznik sexuálních dysfunkcí agonistickou aktivitou na serotonergních 5-HT2A receptorech. V regulaci spánku jsou esenciální 5-HT2C receptory, i když dnes úplně přesně nevíme, jak k té souhře neurotransmiterů dochází, ale víme, že bloádou těchto receptorů můžeme usnadnit spánek, zmírnit úzkost, ovlivnit sexuální funkce a také ovlivnit apetit a přítomnou obezitu (4).

Obr. 2. Profil symptomů v jednotlivých fázích depresivního onemocnění (3)



Mechanismus účinku trazodonu a jeho výhody

Existují léčivé přípravky, které, ačkoliv jsou už dlouho na trhu, nám dnes dovolují aplikovat na jejich mechanismus působení i moderní pohledy na současnou antidepresivní léčbu. Pokud použijete čisté SSRI, aktivujete všechny typy receptorů, zatímco pokud použijete látky, které dokáží blokovat některé subtypy, můžete se stím vyhnout nežádoucím účinkům, které jsou pomocí SSRI indukovány. U trazodonu je desenzitizace 5-HT_{1A} receptoru považována za jednu z klíčových vlastností. Ukazuje se, že dochází k aktivaci hipokampálních 5-HT_{1A} receptorů, což je opět stereoselektivně velmi důležitou záležitostí. Pro shrnutí, 5-HT_{1A} inhibují uvolňování serotoninu a 5-HT_{2A} zesilují uvolňování serotoninu. Existují modely, kdy použijete inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a kombinujete s látkou, která blokuje specifické receptory 5-HT_{2A} a dostanete velmi podobný efekt například v oblasti prefrontálního kortexu jako získáte při použití jedné molekuly a v tomto případě trazodonu. Ukazuje se, že tato látka právě souhrou mezi 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} receptory může vést také k prodloužení a zvýšení vylučování velmi důležitých růstových faktorů, které vlastně způsobují všechna antidepresiva, ale také to způsobuje například zdravý pohyb v průběhu dne. Dalším bodem je vliv na prefrontální kortex prostřednictvím blokady 5-HT_{2A} receptorů na gabaergních interneuronech. Velmi podobný efekt můžeme najít například u agomelatinu, kdy se takto vysvětluje jeho releasing efekt na dopamin a noradrenalin v oblasti prefrontálního kortexu.

Antidepresiva a spánek

Spánek je zcela esenciální a pacienti, kteří s ním mají problémy, daleko rychleji scházejí a daleko rychleji vyčerpávají své rezervy. Zde je ukázka, jak ovlivňují některé typy antidepresiv kvalitu spánku. U SSRI je problém v tom, že pokud po podání přetrvává porucha spánku, tak se velmi obtížně řeší a málokdy dojde k tomu, že by navýšením dávky došlo k sanaci spánku. Ideální je zachovat určitý spánkový polysomnografický model, a je třeba používat látky, které nepotlačují některé fáze spánku, jako je to například u benzodiazepinů, které zcela mění charakter spánku pacientů.

Dávkování antidepresiv

Pokud používáte lék a použijete ho v určité dávce, neznamená to, že pokud ho použijete ve vyšší dávce, bude fungovat stejným způsobem. Např. u venlafaxinu nízké dávky působí jako SSRI, a pokud dávky zvyšujeme, zvyšujeme působení na receptorové systémy. To samé platí o amisulpiridu, který v nízkých dávkách funguje na presynaptických receptorech a ve vyšších pak dosáhne afinitou na postsynaptické receptory. U sertralinu existuje tzv. hypnotická dávka, trazodon byste našli například mezi komedikací antidepresivy a našli byste ho mezi hypnotiky, protože byl podáván v dávce nižší než 150 mg. U trazodonu přechází hypnotická dávka v antidepresivní na cca 300 mg, kdy nastává standardní účinek. Z hlediska farmakologie, ale i compliance není úplně smysluplné, aby pacient užíval několik léků, když může užívat jeden, který má obě vlastnosti v sobě. Díky nové lékové formě trazodonu (OAD) je tolerance účinných látek podstatně vyšší, než tomu bylo v minulosti. Nezapomínejme, že každé antidepresivum má svoji doporučenou dávku, tabulka 1 vycházející ze studie (5) uvádí, jakým dávkám účinných látek odpovídá 40 mg fluoxetinu, na což je třeba myslet při převádění pacientů z jedné účinné látky na jinou.

Závěr

Prevalence depresivního onemocnění je vyšší v zemích s vyšším HDP, což může souviset s úspěchaným tempem dnešní doby a zaměřením na výkon. Spotřeba psychofarmak v České republice

v posledních letech narůstá, pozitivní zprávou je alespoň fakt, že se snižuje spotřeba klasických benzodiazepinových anxiolytik. Budoucnost léčby deprese tkví pravděpodobně v biologické léčbě a ukazuje se, že dosavadní monoaminová teorie byla velkým zjednodušením celé etiopatogeneze depresivního onemocnění. V té hrají roli kromě neurotransmiterů faktory zánětu, metabolismu, neuroglia a další. Je třeba mít na paměti, že deprese je onemocnění měnící se v závislosti na délce dne (potažmo roční fázi). Potíží nejvíce používaných antidepresiv ze skupiny SSRI je jejich příliš malý vliv na spánek, což se řeší komedikací s hypnotiky či trazodonom. Nutno je mít na paměti, že mechanismus účinku jednotlivých účinných látek nemusí být stejný při různém dávkování, měla by se mu tedy věnovat zvláštní pozornost.

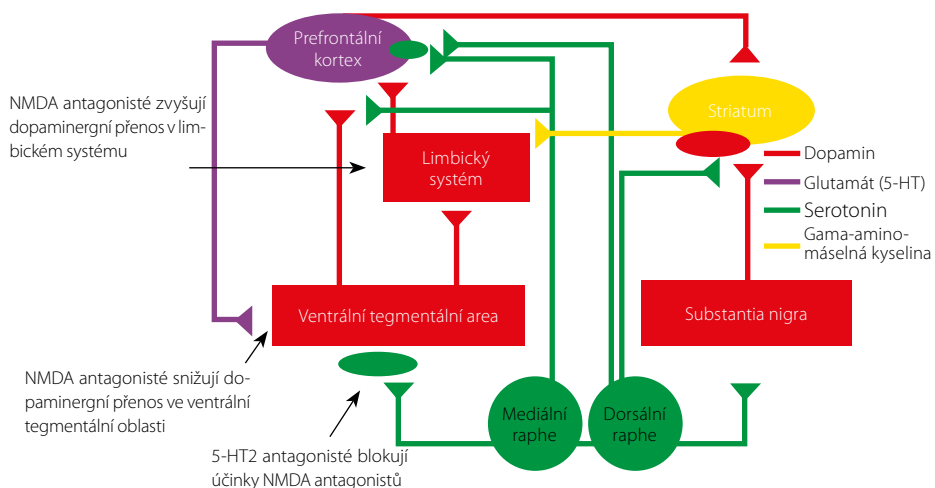
Tab. 1. Ekvivalentní denní dávky antidepresiv (5)

Léčivá látka	mg / den
Fluoxetin	40,4
Paroxetin	34,0
Agomelatin	53,2
Amitriptylin	122,3
Bupropion	348,5
Klompipramin	116,1
Desipramin	196,3
Escitalopram	18,0
Fluvoxamin	143,3
Imipramin	137,2
Maprotilin	118,0
Mianserin	101,1
Mirtazapin	50,9
Moklobemid	575,2
Nortipytylin	100,9
Sertralin	98,5
Trazodon	401,4
Venlafaxin	401,4

Obr. 3. Serotonin-glutamát-dopaminová interakce

NMDA antagonisté zvyšují extracelulární koncentrace serotoninu v prefrontálním kortexu

Antagonisté 5-HT_{2A} receptorů znovu navozují dopaminergní fungování v prefrontálním kortexu



MUDr. Sylva Racková, Ph.D., se potom v přednášce **Trazodon v běžné klinické praxi** zaměřila na účinnou látku trazodon více z praktického hlediska a zopakovala některé údaje týkající se jeho mechanismu účinku, účinnosti a profilu nežádoucích účinků a na základě kazuistik ukázala jeho vhodné využití.

Mechanismus účinku trazodonu

Trazodon je antidepresivum vykazující více receptorových a neurotransmiterových účinků a od toho se odvíjí jeho antidepresivní, anxiolytický a hypnotický účinek a profil nežádoucích účinků. Působí jako antagonist na postsynaptických 5-HT_{2A} a 2C receptorech, na α_1 a α_2 receptorech a blokuje také H₁ receptory. Ve vyšším neboli terapeutickém dávkování blokuje zpětné vychytávání serotoninu, což je důležité pro jeho antidepresivní účinek.

Graf (Obr. 6) ukazuje, že trazodon je důležité podávat v terapeutických dávkách. Nižší dávky v rozmezí 25–150 mg působí hypnoticky a potenciálně mírně anxiolyticky. Potřebné antidepresivní dávky se pohybují v rozmezí 150–600 mg. Potřebná denní dávka záleží také na tom, v jaké formě budeme trazodon podávat. Při podání trazodonu s postupným uvolňováním postačí k dosažení antidepresivní koncentrace a ovlivnění všech receptorových systémů denní dávka 300 mg. K plnému antidepresivnímu působení potřebujeme ovlivnění všech potřebných receptorových systémů: 5-HT_{2A}, C receptorů, α_2 receptorů a dostatečnou blokádu serotoninového transportéru (SERT) odpovídající mechanismu antidepresiv ze skupiny SSRI.

SSRI vs. trazodon

SSRI patří mezi nejčastěji podávaná antidepresiva, zejména v první volbě. Blokují zpětné vychytávání (re-uptake) serotoninu, zejména dochází ke zvýšenému uvolňování serotoninu a ovlivnění dalších postsynaptických receptorů. Kromě antidepresivního a anxiolytického účinku způsobují řadu serotoninových nežádoucích účinků, které jsou pro antidepresiva této skupiny typické. Jsou to zejména sexuální dysfunkce, ovlivnění vnímání emocí (tzv. emoční oploštělost), nervozita, agitovanost a nespavost (při nasazování, respektive při dlouhodobé léčbě). Trazodon v terapeutických dávkách také blokuje zpětné vychytávání serotoninu, zároveň antagonisticky působí na 5-HT_{2A} a 2C receptory. To znamená, že nedochází k rozvoji serotoninových nežádoucích účinků. Je to preparát, který je spojený s nízkým rizikem rozvoje sexuálních dysfunkcí, neovlivňuje prožívání emocí, nezpůsobuje nespavost (naopak normalizuje spá-

nek a zvyšuje jeho kvalitu). Studie ukazují, že při přidání nízké dávky (50–100 mg) trazodonu k SSRI došlo k poklesu výskytu nežádoucích účinků. Při podávání venlafaxinu byl v kombinaci s trazodonom pozorován pokles nespavosti při antidepresivní medikaci.

Antidepresiva a nežádoucí účinky

Studie (6) – on-line dotazník sledoval, jaká antidepresiva pacienti užívají a jak dlouho je užívají, a zároveň na základě seznamu, který pacienti vyplňovali, sledoval nežádoucí účinky, které v souvislosti s antidepresivní léčbou pacienti pociťovali. Byla získána data od více než 1 800 pacientů, z nichž zhruba polovina užívala antidepresiva více než tři roky. Více než polovina pacientů uvedla, že měli alespoň osm nežádoucích účinků z dvaceti, které byly na seznamu. Jednoznačně nejčastější byly sexuální dysfunkce (přes 60 %), dále emoční oploštělost a redukce prožívání pozitivních pocitů (50–60 %). Nehrála roli závažnost deprese před nasazením antidepresivní medikace, ale ve výskytu nežádoucích účinků hrál roli typ antidepresiva a dlouhodobá léčba (užívání déle než tři roky podstatně zvýšilo výskyt a závažnost nežádoucích účinků). Nejvíce s těmito nežádoucími účinky byla spojována antidepresiva paroxetin, venlafaxin, citalopram a fluoxetin a jejich profil nežádoucích účinků ukazuje četný výskyt emočního oploštění a sexuálních dysfunkcí. Tyto nežádoucí účinky jsou pacienty hodnoceny jako velmi subjektivně nepříjemné a konkrétně sexuální dysfunkce jsou nejčastějším důvodem vysazení antidepresivní medikace.

Kazuistika 1

Žena, 39 let, ambulantně léčená pro úzkostně-depresivní symptomatiku, s negativní rodinnou i osobní anamnézou. V souvislosti s partnerskými a pracovními problémy se rozvinula úzkostná symptomatika s výraznou nespavostí, stavy smutku, nervozity, skleslá nálada, problémy se soustředěním. Nejdříve u praktického lékaře užívala alprazolam a zolpidem na nespavost pouze s přechodným efektem. Do ambulance na psychiatrii přišla s nízkým dávkováním trazodonu (50–100 mg), aby lépe spala.

Přes den přetrvávala výrazná úzkost a převažovala depresivní symptomatika a pacientka byla převedena na trazodon s prodlouženým uvolňováním, postupně vytitrována na 300 mg. Zpočátku léčby si stěžovala na ospalost, která ale během několika dní odezněla a během dalšího měsíce došlo ke kompenzaci stavu a pacientka fungovala bez potíží.

Farmakokinetika trazodonu s postupným a rychlejším uvolňováním

Když se podíváme na rozdíl ve farmakokinetice trazodonu s postupným a s rychlejším uvolňováním (Obr. 4), trazodon bez formy postupného uvolňování (Trittico AC) má kratší poločas a maximální koncentrace je dosaženo po 3 hodinách, proto ho podáváme k usnutí a spánku v první polovině noci. Abychom dosáhli dostatečné antidepresivní koncentrace (650–700 ng/ml), musíme podat tabletu dvakrát denně, což bude komplikovat spolupráci pacienta. Oranžová linka ukazuje podání trazodonu s prodlouženým uvolňováním, kde je maximální koncentrace dosaženo za sedm hodin, doporučujeme ho tedy užít sedm až osm hodin před ranním vstáváním, abychom zamezili ranní ospalosti. Navíc při podání trazodonu s rychlejším uvolňováním jsou dosaženy maximální koncentrace až o třetinu větší než při podání preparátu s prodlouženým uvolňováním, což je spojeno s vyšším výskytem nežádoucích účinků, jako jsou ospalost, útlum a sedace. Preparát s prodlouženým uvolňováním tedy umožní při nižší koncentraci udržet dostatečnou antidepresivní dávku, účinek a lepší snášenlivost (7).

Kazuistika 2

56letá pacientka ambulantně léčená pro depresivní poruchu, u níž se rozvinula depresivní symptomatika po prodělané onkologické léčbě. Byla to velmi včasná diagnóza s dobrou prognózou, její onkologická vyšetření také vypadají optimisticky. Nicméně se rozvinula opět výrazná nespavost, úzkost depresivní nálada. Ve farmakologické anamnéze měla zkušenost s citalopramem v nízké dávce 5 mg, nicméně si stěžovala na výrazný útlum a zažívací potíže, sama si ho vysadila. U praktického lékaře dostala nízkou dávku trazodonu 100 mg s dobrým efektem na spánek, přes den však pře-

trvávala výrazná depresivně úzkostná symptomatika. Byla převedena na trazodon s postupným uvolňováním, postupně titrována na 300 mg, její psychický stav se upravil a pacientka v současné době už několik měsíců pracuje a dobře funguje.

Srovnání trazodonu s venlafaxinem

Salvatori a kol. provedli v letošním roce (2019) randomizovanou dvojité zaslepenou studii (8), která srovnávala trazodon s postupným uvolňováním s venlafaxinem, který patří mezi nejúčinnějších antidepresiv. Oba preparáty byly srovnatelně účinné v ovlivnění deprese, byly srovnatelné ve výskytu nežádoucích účinků, snášenlivost se statisticky významně nelišila, a co je důležité, trazodon měl rychlejší nástup účinku. Již v prvním týdnu léčby nám výrazně lépe ovlivňoval depresivní symptomatiku ve srovnání s venlafaxinem.

Účinnost trazodonu při léčbě deprese – observační studie

Česká observační studie publikovaná v loňském roce byla provedena prof. Českovou a sledovala účinnost trazodonu při léčbě deprese. Byla to pětítýdenní studie, první týden byl důležitý pro titraci a dosažení cílové dávky, dále byli pacienti po dobu čtyř týdnů sledováni a další sledování bylo po dalším týdnu a následně po třech měsících. Nástup účinku byl opět velmi rychlý a naprostá většina pacientů pozorovala zlepšení v prvním týdnu léčby. Došlo k poklesu depresivní symptomatiky ve všech jejích složkách, po čtyřech týdnech léčby to bylo o 38 %.

Kazuistika 3

45letá pacientka byla původně na psychiatrii odeslána pro dlouhodobou nespavost ze spánkové laboratoře. Negativní rodinná i osobní anamnéza, uváděla více než rok trvající nespavost, výrazné poruchy usínání, časně probouzení. Byla přes den velmi unavená a nesoustředěná a při bližším vyšetření byla diagnostikována úzkostně depresivní symptomatika, potíže nasedaly na dlouhodobě vleklé problémy v rodině a v zaměstnání. Byla rok léčena u praktického lékaře benzodiazepiny, poté dostávala zolpidem, měla tendenci ke zvyšování dávek a frekvence užívání, aby vůbec spala, čehož se hodně bála. Vyzkoušela melatonin, také bez efektu. Měla escitalopram, po němž došlo k částečnému zlepšení stavu, ale špatně ho snášela kvůli zažívacím

potížím. Agomelatin bez efektu. Nakonec byla kompenzována na medikaci escitalopram 5 mg (při této nižší dávce se zažívací NÚ neobjevily) a večer užívala 150–200 mg trazodonu AC s dobrým efektem na spánek. Můžeme si ale položit otázku, zda je vůbec smysluplná kombinace trazodonu s SSRI, která je velmi častá. Řada pacientů užívá SSRI a večer v nízkém dávkování 50–150 mg užívají trazodon na spánek nebo na večerní zklidnění.

Kombinace antidepresiv

Metaanalýza byla publikována v roce 2016 a zařazovala přes 4 500 pacientů. Srovnávala účinnost antidepresiv v monoterapii a kombinaci antidepresiv k akutní léčbě deprese. Byla hodnocena účinnost, tedy response, remise a snášenlivost. V metaanalýze bylo dokázáno, že kombinace antidepresiv byla statisticky významně účinnější než monoterapie, byla poměrně dobře snášena (výskyt nežádoucích účinků u kombinací nebyl vyšší). Účinnější byly kombinace preparátů s odlišným mechanismem účinku, nebyly účinnější kombinace různých SSRI nebo například SSRI a venlafaxinu. Naproti tomu kombinace SSRI s mirtazapinem se ukázaly účinnější než monoterapie (9).

Kombinace trazodonu s SSRI

Je tedy vůbec smysluplné trazodon (vzhledem k jeho mechanismu účinku) kombinovat s SSRI? Byla provedena jedna multicentrická šestitýdenní studie (10), kde sledovali účinnost trazodonu v kombinaci s SSRI a v monoterapii. Účinnost kombinace a monoterapie se od sebe signifikantně nelišila. Pokud si uvědomíme mechanismy účinku těchto látek, tak pokud uijeme antidepresivní dávku trazodonu (např. 300 mg s prodlouženým uvolňováním), uděláme v jedné tabletě to samé, jako bychom udělali kombinací trazodonu s SSRI. Proto si musíme uvědomit, že pokud budeme trazodon podávat, je nutné užívat antidepresivní dávky, ne hypnotické, které jsou nízké a nemohou působit dostatečně antidepresivně (potřebujeme dosáhnout dostatečné koncentrace po dostatečnou dobu a tím ovlivnit všechny receptorové systémy potřebné k antidepresivnímu účinku). Kombinací s SSRI dosáhneme stejného efektu jako antidepresivní dávkou trazodonu v monoterapii.

Kazuistika 4

54letý pacient léčený pro depresivní poruchu, který je hypertonik, má vyšší cholesterol, diabetes mellitus léčený pouze dietou. Výrazně smutná, skleslá nálada, apatie, stavy úzkosti, nespavost. Užíval escitalopram, ten poměrně rychle a dobře kompenzoval psychickou stránku obtíží, avšak rozvinuly se výrazné sexuální dysfunkce. Pacient byl následně převeden na vortioxetin, po němž sexuální dysfunkce odezněly, ale přetrvávala nespavost. Medikace se tedy změnila a s ohledem na jeho farmakologickou anamnézu a klinický obraz, byl převáděn na trazodon 300 mg. Medikaci toleruje velmi dobře, bez nežádoucích účinků, dlouhodobě dobře spí, je bez úzkostí a vrátil se zpět do zaměstnání po dlouhodobé pracovní neschopnosti.

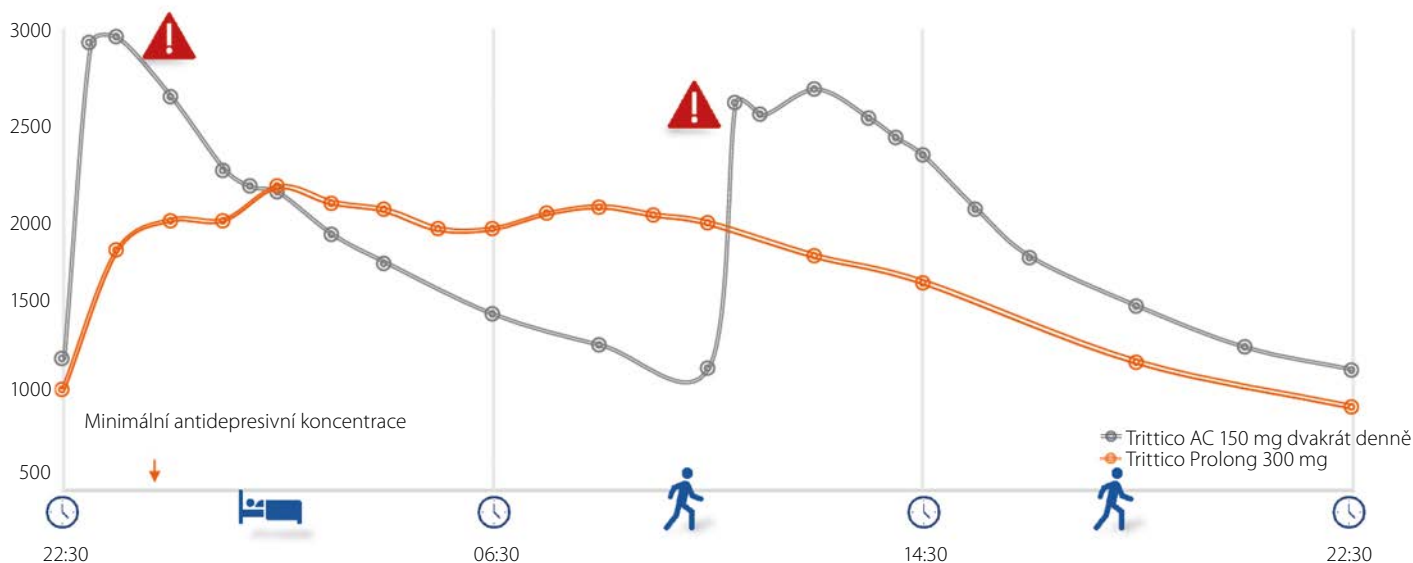
Nežádoucí účinky trazodonu

Nejčastější z nežádoucích účinků jsou sedace a únava, někdy motání hlavy. Důležité je, kdy se objevují a jak dlouho trvají. Většinou se objevují v prvních dnech až prvních dvou týdnech léčby a poměrně brzy naprostá většina po prvních dvou týdnech odeznívá. Je to stejné jako u ostatních antidepresiv, pokud použijeme vhodnou titraci, snížíme tím riziko výskytu nežádoucích účinků a naprostá většina pacientů už po dvou až třech týdnech medikace řadu nežádoucích účinků nemá. Pacienta bychom o tom měli dostatečně poučit, aby o tom věděl a někdy zkrátka vydržel. Řada antidepresivní medikace je spojena s vysokým rizikem rozvoje sexuálních dysfunkcí, nejvyšší se procenta pohybují u SSRI a preparátů skupiny SNRI (venlafaxin). Trazodon patří mezi antidepresiva, která mají výskyt nežádoucích účinků velmi nízký, srovnatelný s placebem (11).

Role trazodonu ve zlepšení kvality spánku a zpomalení průběhu demence

Přibližně 90 % pacientů s depresí má nějaký problém se spánkem, u 80 % se jedná hlavně o nespavost nebo narušenou kvalitu spánku. Práce Sheehana a kol. (11), sledovala u pacientů s depresí vliv nízkých dávek (100 mg) trazodonu v jednorázovém podání versus placebo a už po jednom podání se hypnogram velmi blížil zdravým jedincům bez deprese a poruchy spánku, navíc 60,2 % pacientů léčených trazodonem hodnotilo kvalitu spánku jako výbornou nebo dobrou vs. 45,1 % u placeba. Trazodon je spojován se zkrácením

Obr. 4. Rozdíl ve farmakokinetice trazodonu s rychlejším a postupným uvolňováním



doby usínání, s prodloužením celkové doby spánku a se sníženým počtem probouzení, pozitivně tedy spánek ovlivňuje (12). Observační studie (13) navíc zjistila, že došlo k poklesu užívání anxiolytik a hypnotik po čtyřech týdnech medikace trazodonem, k dalšímu poklesu potom po měsíci a po třech měsících užívání tohoto preparátu. Trazodon může také zpomalovat průběh demence. Walsh, Neylan et al. (14) ve své práci, která byla publikována letos, sledovali vliv podávání trazodonu u 25 starších pacientů, kteří buď užívali trazodon nebo ho neužívali. Po dobu čtyř let byl u nich sledován

stav kognitivních funkcí MMSE (Mini Mental State Exam). A ukázalo se že pacienti, kteří užívali trazodon, měli statisticky významně pomalejší pokles v MMSE. Výsledky korelovaly i se spánkem. U pacientů, u nichž došlo během léčby k úpravě spánku, se snížil pokles kognitivních funkcí. Chronická nespavost je jeden z rizikových faktorů až už rozvoje deprese, tak i ovlivnění kognitivních funkcí.

Závěr

Trazodon je preparát, který je účinný v léčbě deprese a v ovlivnění úzkosti. Jeho účin-

nost je srovnatelná s SSRI a venlafaxinem. Má velmi rychlý nástup účinku a příznivý profil nežádoucích účinků, nezpůsobuje emoční oploštělost, má nízké riziko výskytu sexuálních dysfunkcí, příznivě ovlivňuje kvalitu spánku, nezpůsobuje nespavost, agitovanost, nervozitu a snižuje užívání hypnotik a anxiolytik. Rozhodující je použít dostatečnou antidepresivní dávku a formu, která zajistí dostatečnou účinnost a dobrou snášenlivost.

Připravila PharmDr. Anna Šantorová

LITERATURA

- Anders M, Graf na základě dat ze SÚKL, AISLP, 2018.
- Delgado a kol. Biol Psychiatry. 1999; 46: 212-220.; Delgado and Moreno. J Clin Psychiatry. 2000; 61 (Suppl 1): 5-12.
- Saltiel P, Silvershein D. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015; 11: 875-888.
- Stah SM., CNS Spectr. Vol 14 No 10, 2009 modified.
- Hayasaka Y a kol. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomised controlled trials. Journal of Affective Disorders. 2018; 180: 179-184.
- Read J, Cartwright C, Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. Psychiatry Res. 2014 Apr 30; 216(1): 67-73.
- Trazodone Contramid® OAD Bioavailability Study 2010.
- Salvatori a kol. 2019 A Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Trazodone OAD and Venlafaxine XR for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder.
- Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. Can J Psychiatry. 2016; 61(1): 29-43.
- Saletu-Zyhars G a kol. 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(4): 194-208.
- Sheehan DV a kol. Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, double-blind, Placebo-controlled Study, Psychiatry (Edgmont); 2009 May; 6(5): 20-33.
- Roth AJ a kol. Cognitive, Psychomotor, and Polysomnographic Effects of Trazodone in Primary Insomniacs. J Sleep Res. 2011 Dec; 20(4): 552-558.
- Češková E. a kol., Once-a-Day Trazodone in the Treatment of Depression in Routine Clinical Practice. Pharmacology. 2018; 102(3-4).
- La AL, Walsh CM, Neylan TC, et al. Long-Term Trazodone Use and Cognition: A Potential Therapeutic Role for Slow-Wave Sleep Enhancers. J Alzheimers Dis. 2019; 67(3): 911-921.