

TRAZODON V NEUROLOGICKÉ PRAXI

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Deprese je nejčastější psychickou poruchou, která negativně ovlivňuje morbiditu a mortalitu somatických onemocnění. Řada biologických, psychologických a sociálních aspektů je zřejmě společná pro somatická a psychická onemocnění. Rozvoj antidepressiv byl velkým přínosem pro zkoumání etiopatogeneze deprese a pro léčbu deprese. Vývoj specifitějších, bezpečnějších antidepressiv vedl k tomu, že jejich preskripce byla uvolněna pro lékaře prvního kontaktu a specialisty. Znalost mechanismu účinku a dostupnost nových galenických forem vedla k obnově zájmu o některé starší preparáty včetně trazodonu. Trazodon je specifické serotonergní antidepressivum charakterizované mírnou inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a silnou bloádou serotoninových receptorů typu 5-HT_{2A}. V ČR je dostupný ve formě s pozvolným uvolňováním (Trittica AC). Kromě antidepressivního působení má anxiolytické vlastnosti a pozitivně ovlivňuje poruchy spánku včetně úpravy spánkové architektury. Tyto vlastnosti mohou být s výhodou uplatněny u depresí s převažující úzkostí a nespavostí.

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

Neurol. pro praxi, 2006; 2: 114–116

V roce 1952 došlo k náhodnému objevu antidepressivního účinku u tehdy používaného antituberkulotika. Tento poznatek vedl k vývoji inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO). V roce 1955 bylo zjištěno antidepressivní působení imipraminu, který byl původně syntetizován ze zcela jiných důvodů. Tyto poznatky měly za následek obrovský rozvoj psychofarmak, který byl nepochybně stimulem ke zkoumání etiopatogeneze deprese. Monoaminová hypotéza deprese je považována za první nosný model hypotézy v psychiatrii. Byla formulována v roce 1965 (18). Postupně se tato hypotéza stávala více sofistikovanější. Zájem se přesunul na oblasti monoaminu řízené (frontální kortex, hipokampus/amygdala a bazální ganglia) a ze synaptické štěrbiny do nitra buňky.

V současné době máme k dispozici více než 40 antidepressiv (AD) různých skupin, s různými mechanismy účinku a farmakokinetickými parametry. AD dělíme z různých aspektů – dle generací (I.–IV. generace), časové dostupnosti (klasická, novější), chemické struktury (s tricyklickou strukturou, heterocyklicka), mechanismu účinku (inhibitoru zpětného vychytávání monoaminů, inhibitorů biodegradace). Československá psychofarmakologie, konkrétně Výzkumný ústav biochemie a farmacie v Praze, významně přispěla počátkem 70. let k rozvoji psychofarmakoterapie. Byla syntetizována originální AD, z nichž dosulepin je dodnes úspěšně užíván v řadě zemí (11).

Všechna AD zvyšují dostupnost minimálně jednoho ze tří monoaminů – serotoninu, noradrenalinu a dopaminu, základních neurotransmiterů, spojujících s depresí. Tohoto lze dosáhnout: 1. zábranou jejich degradace (inhibicí enzymu, který je odbourává, což činí inhibitory monoaminoxidázy – IMAO), 2. inhibicí jejich zpětného vychytávání a modulací příslušných receptorů. Nová AD jsou specifitější a s tím souvisí i jejich lepší snášenlivost a bezpeč-

nost. Vzhledem k tomu, že deficit serotoninu je spojován s úzkostí, iritabilitou, hostilitou, impulzivitou, agitovaností, hypochondrizmy, suicidalitou a nedostatkem noradrenalinu a/nebo dopaminu s únavou, apatií, anhedonií, nedostatkem iniciativy, nesoustředivostí a nevykonností, umožňují specifická AD cílenou léčbu u převažující symptomatologie (19, 2).

Vývoj specifitějších, bezpečnějších AD vedl k tomu, že preskripční omezení některých AD byla uvolněna pro lékaře prvního kontaktu a další specialisty. Současně s tímto vývojem se deprese stává společensky akceptovatelnou chorobou.

Řada biologických, psychologických a s vysokou pravděpodobností i sociálních aspektů je společných pro somatická a psychická onemocnění. Jejich zkoumání přispěje nepochybně k pochopení etiopatogenetických mechanismů jak somatických onemocnění, tak deprese a účinnějším terapeutickým přístupům. Deprese je nepochybně nejčastější psychiatrický problém komplikující léčbu a prognózu somatických chorob. Spojení somatických onemocnění s depresí bylo známo dlouho, nicméně až současnost se svými technickými vymoženostmi a komplexnějším přístupem umožnila intenzivnější výzkum společných faktorů.

Deprese u neurologických onemocnění mají některé společné patogenní mechanismy, konkrétně snížení serotoninu, noradrenalinu a dopaminu, které je považováno za klíčové u depresivní poruchy a ke kterému dochází důsledkem léze příslušné mozkové oblasti. Udávaný výskyt deprese se u jednotlivých onemocnění liší. Podstatnou roli zde hraje způsob hodnocení psychiatrických příznaků.

Nejvýznamnější z hlediska depresivní poruchy je určité epilepsie pro vysoký výskyt deprese a vysoké riziko suicidia. Nejčastější je interiktální deprese; bývá chronická a má obraz dystymie (6). Je za-

jímavé, že přes častý výskyt deprese u epilepsie byla léčbě AD věnována doposud malá pozornost. V literatuře je uváděna jediná placebem kontrolovaná studie s mianserinem z roku 1997 (14). Výskyt deprese u Parkinsonovy choroby je vysoký – až 50 % a je významnou příčinou funkčního narušení. Mechanismus rozvoje deprese u Parkinsonovy choroby je nejlépe pochopitelný, souvisí zřejmě s deficitem neuromediátorů spojovaných s depresí, hlavně dopaminu (9). Prevalence deprese po cévní mozkové příhodě se pohybuje kolem 20 %. Dvě velké epidemiologické studie potvrzují existenci vztahu mezi depresí, cerebrovaskulární a kardiovaskulární chorobou (15). Předpokládáme, že lokalizace anatomické léze může vést k alteraci neuronálních okruhů kontrolujících emotivitu. Je řada dalších neurologických onemocnění, u kterých je deprese častá, například roztroušená skleróza. Vztah deprese a demence, zvláště demence u Alzheimerovy choroby, tvoří samostatnou kapitolu.

S dostupností specifitějších, bezpečnějších a lépe snášených AD je vyšší tendence ji diagnostikovat a léčit. V léčbě jsou preferována specifická AD, v současné době hlavně serotonergní AD. Historicky nejdříve dostali neurologové do rukou SSRI, od roku 2002 pak i další serotonergní AD, trazodon.

Trazodon je první triazolopyridinový derivát vyvinutý jako AD. Byl syntetizován před 30 lety, v roce 1982 byl zaveden v USA pod názvem Desyrel. Je to první preparát ze skupiny SARI, kombinuje významný antagonismus serotoninových receptorů typů 5-HT₂ s méně významnou bloádou zpětného vychytávání serotoninu. Jeho aktivní metabolit m-chlorofenyl-piperazin (MCP) je přímým významným agonistou serotoninu. Dále je trazodon slabý blokátor presynaptických alfa 2 adrenergických receptorů a relativně silný antagonist postsynaptických

alfa 1 a má mírnou antihistaminergní aktivitu. Je dobře absorbován, vylučovací poločas 9,1–10,8 hodin, možné dávat i jedenkrát denně. Metabolizován je v játrech enzymatickým systémem CYP 450.

Z mechanismu účinku kromě antidepresivního účinku vyplývá, že trazodon má:

1. sedativní efekt (přispívá i alfa1 blokádou H1)
2. anxiolytický efekt
3. vliv na spánek – zlepšení insomnie včetně spánkové architektury
4. minimální účinek na sexuální funkci.

Účinnost trazodonu a indikace

U depresivní poruchy prošel trazodon všemi fázemi klinického zkoušení. Byl zjištěn signifikantně lepší efekt než placebo a převážně stejný účinek jako u ostatních AD. Účinnost trazodonu byla shrnuta nedávno i v české literatuře (1). Může mít rychlejší nástup anxiolytického účinku vzhledem k ostatním AD a jeho anxiolytické vlastnosti jsou srovnatelné s chlórdiazepoxydem a diazepamem (17, 13).

Trazodon lze s výhodou použít u deprese s převládající úzkostí a insomnií, která je častá u rekurentní depresivní poruchy (10). Je vhodný zvláště v ambulantní praxi, protože umožňuje vyhnout se polyfarmacii – není nutná kombinace s benzodiazepinovými hypnotiky. Dále je výhodný u sexuálně aktivních nemocných, vyžadujících dlouhodobou léčbu AD – využíváme minimální tendence trazodonu vyvolávat sexuální dysfunkce.

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 REM latenci. Na rozdíl od tricyklických AD nesnižuje fázi IV. spánku (16). Dlouhodobé podávání trazodonu ovlivňuje příznivě

právě ty parametry spánku, které jsou změněny u deprese, jak je uvedeno na obrázku č. 1.

Řada kazuistik a malá kontrolovaná dvojitě slepá studie potvrdily účinnost trazodonu u antidepresivní navození insomnie a v kombinaci s méně sedativně působícími psychotropními látkami. Ve dvojité slepé placebo kontrolovaném pokusu u 17 depresivních nemocných s insomnií související s aplikací fluoxetinu nebo bupropionu byl trazodon signifikantně účinnější v dávce 50–100 mg než placebo (5, 12). 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).

Z výše uvedeného vyplývá, že u depresivní poruchy při přetrvávající nespavosti může mít aplikace trazodonu řadu výhod (dostačující je malá dávka, není návykový, může také pozitivně ovlivnit AD navozenou sexuální dysfunkci).

Snášlivost trazodonu

Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou sedace, ortostatická hypotenze, závratě, bolesti hlavy a nauzea. Důsledkem blokady alfa1adrenergických receptorů je sucho v ústech. Některé z vedlejších účinků mohou být u některých nemocných výhodné, na-

příklad 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.

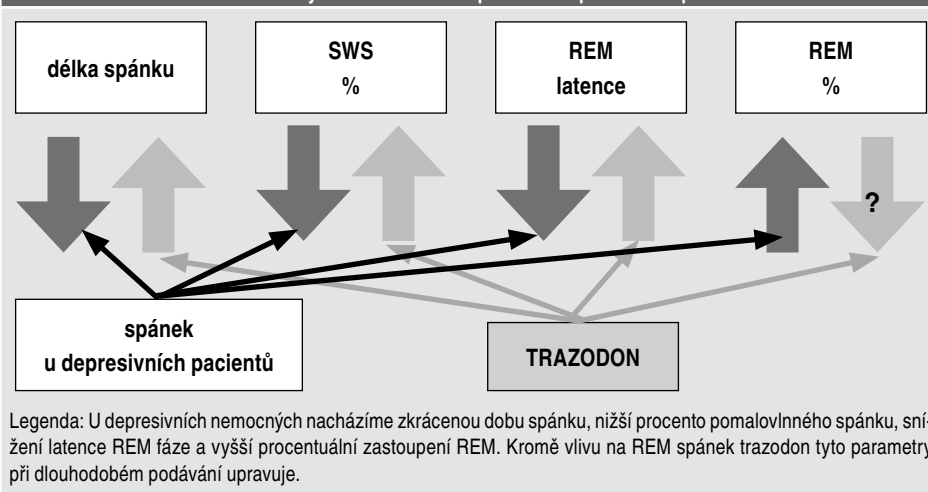
V terapeutických dávkách nemá negativní ionotropní efekt na srdce, ale byly popsány případy vzniku kardiální arytmie i u nemocného s negativní kardiální anamnézou (9, 21).

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 roku 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 přezítí při předávkování a pohotovost k lékovým interakcím. Výhodou trazodonu je široké terapeutické roz-

Obrázek 1. Vliv dlouhodobé léčby trazodonem na spánek u depresivních pacientů



mezí a relativní bezpečnost. Pokud došlo k intoxikaci pouze trazodonem, došlo k úzdavě, fatality byly popsány pouze v kombinaci s látkami působící depresogenně na CNS (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 „přátelštější“ k jeho uživateli. Od roku

2002 je v České republice k dispozici pro psychiatrii, neurologii a sexuologii trazodon s pomalým uvolňováním (TritticoAC). Od roku 2005 je umožněna jeho preskripce také pro praktické lékaře. U uvedených nových galenických forem lze očekávat prodloužené trvání účinku, snížení maximálních hladin a tím i menší výskyt a intenzitu vedlejších účinků, lepší snášenlivost a zvýšení compliance (20).

Shrnutí a závěry

Trazodon je účinné serotoninergní AD, které kombinuje dva možné mechanismy zvýšení dostupnosti serotoninu. Má anxiolytické a sedativní působení,

pozitivně ovlivňuje spánek včetně úpravy jeho architektury. V ČR je trazodon dostupný 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:

1. Anders M, Kitzlerová E. Trazodonum. Remedica 2004; 14: 452–463.
2. Češková E. Koncept NDRI v léčbě deprese. Čes. a slov. Psychiatrie 2005; 101: 28–31.
3. Gamble DE, Peterson LG. Trazodone overdose: four years of experience from voluntary reports. J Clin. Psychiatry 1986; 47: 544–6.
4. Gillman PK. Serotonin syndrome history and risk. Fundamental Clin Pharmacol 1998; 12: 482–491.
5. James SP, Mendelson WB. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. J Clin Psychiatry 2004; 65: 752–5.
6. Kanner A M. Depression in epilepsy: Prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. Biol Psychiatry 2003; 54: 388–398.
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.
8. Lippman S, Bedford P, Manshadi M, et al. Trazodone cardiotoxicity. Am J Psychiatry 1983; 140: 1383.
9. McDonald W M, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. Biol Psychiatry 2003; 54: 363–375.
10. Melartin TK, Ryttsala 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.
11. Náhunek K. Antidepressants: Their classification and efficacy in endogenous depression. J. E. Purkyne University Brno, Acta Facultatis Medicae Universitatis Brunensis; 1973.
12. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, et al. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. Am J Psychiatry 1994; 151: 1069–72.
13. 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.
14. Robertson MM. Suicide, parasuicide, and epilepsy. In: Engel J., Pedely TA, editors. Epilepsy: A comprehensive Textbook. Philadelphia., PA: Lippincott –Raven, 1997; 21451–2151.
15. Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. Biol Psychiatry 2003; 54: 376–387.
16. Saletu-Zyhlarz 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.
17. Schatzberg AF. Trazodone: a 5-year review of antidepressant efficacy. Psychopathology 20, 1987; 20 (Suppl. 1): 48–56.
18. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. J Am Psychiatry 1965; 122: 509–514.
19. Stahl SM. Essentials psychopharmacology. 2nd edition. Cambridge University Press, 2000.
20. Stahl SM. At long last, long-lasting psychiatric medications: an overview of controlled-release technologies. J Clin Psychiatry 2003; 64: 355–356.
21. Winkler D, Ordner R, Pjrek E, et al. Trazodone-induced cardiac arrhythmias: a report of two cases. Hum Psychopharmacol 2006; 21: 61–62.