

# TRAZODON V LÉČBĚ DEPRESE S ÚZKOSTÍ A NESPÁVOSTI

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<sub>2A</sub>. 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 compliance.

**Klíčová slova:** specifická antidepresiva, serotonin, trazodon, anxiety, insomnie.

**Klíčové slova MeSH:** antidepresiva; sérotonín; trazodón; poruchy depresivní; poruchy úzkostné; poruchy zaspávání a průběhu spánku.

Psychiatr. prax; 2006; 3: 139–141

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 ovlivňuje 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 inhibitory 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, iritabilitou, 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-HT<sub>2</sub> 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 antagonist 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 neinhubuje (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 alfalytický účinek a mírná blokáda histaminových receptorů typu H<sub>1</sub>)
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 účin-

nější než placebo a byl stejně účinný jako klasická AD, SSRI, bupropion a převážně stejně účinný jako duální AD v krátkodobé i dlouhodobé léčbě depresivní 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

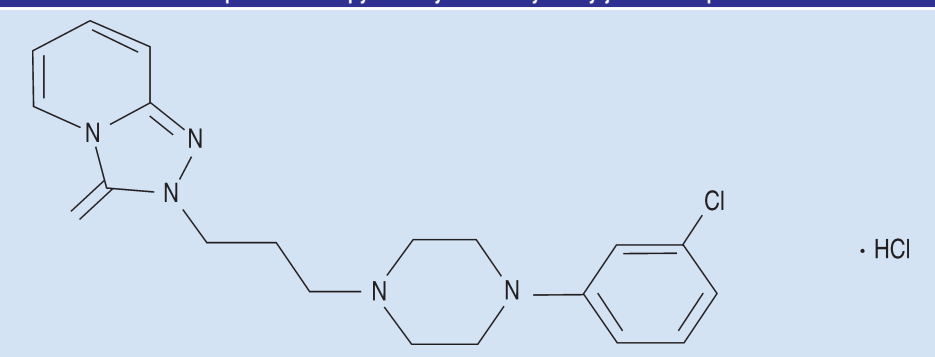
Vzhledem k sedativním vlastnostem a příznivému vlivu na spánkovou architekturu je užíván jako hypnotikum hlavně tam, kde je užítí benzodiazepinových hypnotik riskantní. Trazodon prodlužuje celkovou dobu spánku a dobu pomalovlnného spánku (SWS – slow wave sleep), snižuje počet a trvání nočního probouzení a prodlužuje latenci REM fáze spánku. Na rozdíl od tricyklických AD neovlivňuje fázi IV spánku. Z uvedeného vyplývá, že ovlivňuje příznivě parametry spánku, které jsou změněny u deprese, a upravuje spánkovou architekturu k normě (13).

Řada kazuistik i malá kontrolovaná dvojité slepé studie potvrdily účinnost trazodonu antidepresivní navozené insomnie a v kombinaci s méně sedativně působícími psychotropními látkami. Ve dvojité slepé placebem kontrolované studii u 17 depresivních nemocných s insomnií související s aplikací fluoxetinu nebo bupropionu byl trazodon signifikantně účinnější v dávce 50–100 mg než placebo (5, 10). Také

**Tabuľka 1. Aktuálne dostupná AD preferenčne ovplyvňujúca dostupnosť jednotlivých neurotransmiterů („špecifická“ AD) – voľne upraveno dle Stahla**

<b>Serotonergní antidepressiva</b>
SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors – inhibitoři zpětného vychytávání serotoninu)
SARI (serotonin antagonist/reuptake inhibitor – antagonisté serotoninu a inhibitoři zpětného vychytávání serotoninu): trazodon
<b>Nor – /a dopaminergní antidepressiva</b>
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*
<b>Dualistická antidepressiva</b>
SNRI (serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors – inhibitoři zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu): venlafaxin, milnacipran, (duloxetin)
NaSSA (noradrenalin and specific serotonergic antidepressant – noradrenalinové a špecifické serotonergní antidepressivum): mirtazapin
Legenda: v závorce uvedené látky budou registrovány v dohledné době, * není registrován jako antidepressivum

**Obrázek 1. Trazodon – první triazolopyridinový derivát vyvinutý jako antidepressivum**



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 antidepressivního účinku.

Dle Nierenberga k častým reziduálním příznakům, které mohou narušovat kvalitu života, patří poruchy spánku (11). Při přetrvávající nespavosti může mít podání trazodonu řadu výhod (dostačující je malá dávka, není návykový, může také pozitivně ovlivnit antidepressivní účinek).

**Vedlejší účinky**

Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou sedace, ortostatická hypotenze, závratě, bolesti hlavy a nauzea. Výsledkem alfa 1 blokujících vlastností je sucho v ústech. Některé z vedlejších účinků mohou být u někte-

rých 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 spojovaný 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 trazodonem, 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 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

- Anders M, Kitzlerová E. Trazodonum. Remedia 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, Rytysala HJ, Leskja 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 –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.
- 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.

## Úvod do podpornej psychoterapie Jadrové kompetencie v psychoterapii Winston A, Rosenthal RN, Pinsker H.

Táto kniha predstavuje jasného, spoľahlivého a veľmi pragmatického sprievodcu psychoterapiou, ktorá sa v psychiatrii najviac používa. Skutočne každá strana obsahuje špecifické podnety, ktoré ocení nováčik i skúsený kliník.

Roger Peele, profesor klinickej psychiatrie, George Washington University, Washington, D.C.  
214 strán, MOC 456,- Sk

## Dlhodobá psychodynamická psychoterapia Základný text Gabbard GO.

Dlhodobá psychodynamická psychoterapia je v súčasnosti uznávaná ako základná časť terapeutického inštrumentária každého kvalifikovaného praktikujuceho psychiatra. Gabbard má jedinečné nadanie, že dokáže napísať základný text o tejto komplexnej terapeutickú metóde, a pritom nezjednodušovať, ani nemystifikovať. Táto kniha umožní študentom skvelý štart v rozvíjaní svojich psychodynamických znalostí a klinických zručností. Zväzok je označený ako základný text, ale klinici, ktorí nedržali krok s napínavým novým dianím na tomto poli, v ňom môžu objaviť stimulujúce, osviežujúce štúdium. Takto to platí aj pre mňa.

V krátkosti, každý pracovník v oblasti duševného zdravia získa z čítania tohto textu, a mnohí zistia, že sa k nemu budú opakovane vracieť pre radu v klinických problémoch. Samotná bibliografia je cennosťou v tejto knihe.

217 strán, MOC 458,- Sk

## Kognitívne-psychoedukačná liečba bipolárnych porúch Terapeutický manuál Schaub A, Bernhard B, Gauck L.

Kniha poskytuje prehľad o etiológii, epidemiológii a diagnostike bipolárnych porúch a informuje o aktuálnych poznatkoch z terapeutických výskumov. Názorne je opísaný skupinový program so 14-timi sedeniami. Tento program je možné realizovať aj individuálne. Terapeut nájde v knihe množstvo návodov a pomôcok pre svoju prácu, ako aj materiály pre pacientov. Popísaná je aj práca so skupinami príbuzných a postup pri individuálnej psychoterapii.

186 strán, MOC 610,- Sk

### Distribúcia v SR:

Vydavateľstvo F, Staničná 1062/90, 911 05 Trenčín, fax: 00421(0)32 7440972,  
e-mail: vydavatelstvof@post.sk, www.vydav-f.wz.cz  
Pri objednaní cez internet výrazné zľavy.

