

Trazodon jedenkrát denně v léčbě deprese

MUDr. Jan Hubeňák, Ph.D.^{1,2}

¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

²Psychiatrická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Nová perorální forma trazodonu v tabletách s prodlouženým uvolňováním je v České republice k dispozici od roku 2015. Slouží k léčbě deprese různé etiologie. S výhodou je používána u pacientů s doprovodnou úzkostí a poruchou spánku. U takových nemocných lze využít plný léčebný potenciál trazodonu v maximální dávce a léčit je monoterapií bez přidavné anxiolytické a hypnotické medikace. V tomto kazuistickém sdělení je popsána léčba nemocné s depresivní poruchou pomocí plné dávky trazodonu v první volbě. Užití prolongované formy trazodonu vedlo k rychlé redukci úzkosti i nespavosti a umožnilo vysazení přidavného hypnotika a anxiolytika.

Klíčová slova: antidepressiva, trazodon, deprese.

Trazodone once-daily in depression

A new extended release formula of trazodone oral tablets is available in the Czech Republic since 2015. It is intended for the treatment of depression of various etiology. It has beneficial effect in cases with comorbid anxiety and insomnia. The maximum potential of the full trazodone dose can be employed in such group of patients. Those could be treated by trazodone monotherapy without the necessity of using additional anxiolytic and hypnotic medication. Here presented case report depicts the full trazodone dose utilization as a first line treatment of depressive disorder. Application of the prolonged release trazodone form led to a fast anxiety and insomnia disappearance. It also enabled to stop the hypnotic and anxiolytic comedication.

Key words: antidepressive agents, trazodone, depression.

Úvod

Od roku 2015 je v České republice k dispozici perorální trazodon v tabletách s prodlouženým uvolňováním (Prolong), které obsahují 150 miligramů (mg) nebo 300 mg účinné látky. Je indikován pro léčbu depresí různé etiologie s doprovodnou úzkostí, poruchou spánku i sexuální dysfunkcí neorganického původu. Oproti formě s řízeným uvolňováním (AC) užívá technologii Contramid®. Ta spočívá ve vázání účinné látky na fyzikálně modifikovaný kukuřičný škrob s vysokým podílem amylózy. Ve vodném prostředí trávicího traktu se struktura tablety mění na viskózně elastickou a léčivo z ní konstantně difunduje během 24 hodin. Tato léková forma zajišťuje lineární farmakokinetiku, jež není významně ovlivněna ani rozpůlením tablety (1, 2).

Účinnost trazodonu v této formě prokázala randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie se 412 pacienty. Signifikantního zlepšení bylo na Hamiltonově škále deprese (HAMD-17) dosaženo již v prvním týdnu léčby. Vyzvednuto bylo příznivé ovlivnění spánku. V průběhu studie nedošlo k žádnému závažnému nežádoucímu účinku léčby (SAE) ani k významnému ovlivnění elektrokardiogramu (EKG) (3). Další, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie s venlafaxinem coby aktivním komparátorem prokázala noninferioritu trazodonu. Účastnilo se 166 pacientů. Nemocní s trazodonom dosáhli významného zlepšení na HAMD-17 již sedmý den léčby. Opět byl trazodon lepší v subškálách spánku a frekvence nežádoucích účinků byla srovnatelná s venlafaxinem (4). V České republice provedl kolektiv autorů

Češková et al. neintervenci, observační a prospektivní studii hodnocení bezpečnosti s 85 pacienty. Z nich bylo 91,8 % léčeno dávkou 300 mg. SAE se vyskytl pouze u jednoho nemocného, a to bolest hlavy. Ve čtvrtém týdnu léčby již nebyla žádná SAE hlášena. Významného zlepšení na Montgomery-Åsbergově škále deprese (MADRS) bylo dosaženo již na konci prvního týdne léčby (5).

Trazodon je označován jako multifunkční a multimodální antidepressivum. Multifunkční znamená, že ovlivňuje více neurotransmiterových systémů. V případě trazodonu se jedná o systém serotonergní, adrenergní, histaminergní a dopaminergní. Multimodální značí, že k dosažení léčebného efektu užívá více mechanismů. Trazodon je tak receptorovým agonistou, antagonistou i inhibitelem serotoni-

INZERCE

nového transportéru (SERT). Jelikož má k různým receptorovým cílům různou afinitu, jeho klinický efekt se z toho důvodu rozšiřuje v závislosti na navýšování dávky, která zajistí dostatečnou koncentraci léku ve tkáni na ovlivnění cíle (graf 1). Proto je v rozmezí okolo 75 mg denně účinným hypnotikem. V dávce 150 mg denně je k tomu i účinným anxiolytikem. Dávka 300 mg denně navíc zajistí i plnou antidepressivní účinnost (6).

Kazuistika

Anamnéza

67letá nemocná byla přivedena manželem k hospitalizaci akutně pro depresivní náladu a suicidální myšlenky. Dosud nebyla psychiatricky vyšetřena ani léčena. V její rodinné anamnéze nebyla žádná duševní ani neurologická onemocnění. Více než čtyřicet posledních let žije v nekonfliktním manželském svazku. Po vystudování střední školy s maturitou pracovala celý život v administrativě. Nyní je ve starobním důchodu. Tělesně se léčila pro diabetes mellitus druhého typu kombinací diety, metforminu a inzulinu. Již více než pět posledních let byla léčena pro vertebrogenní algický syndrom. Denně tak pro chronickou bolest páteře užívala jednu až dvě tablety analgetika kombinujícího paracetamol, guaifenezin a kofein. V posledních pěti letech u sebe pozorovala narůstající počet dní s převážně smutnou a mrzutou náladou. Ztrácela zájem o koníčky a kontakt s příbuznými. V posledních třech letech se postupně začala probouzet o tři až čtyři hodiny dříve nad ránem. Často se probudila krátce po půlnoci a následně již neusnula. Od praktického lékaře si nechávala předepisovat zolpidem. Jedna tableta zolpidemu à 10 mg na noc spánek dobře korigovala zhruba jeden rok, ale poté již dávka nestačila. Nemocná si jej tedy navýšila na dvě tablety a jeho zvýšený přísun si zajišťovala vlastními prosbami od příbuzných. Navýšení dávky na 20 mg denně opět zajistilo korekci spánku na další rok. V posledním roce před současnou hospitalizací si pro insomnii navýšovala dávku na tři tablety na noc. Přes den se jí nově objevovala úzkost kolísající v intenzitě po většinu denní doby. Úzkost se jí částečně dařilo tlumit užitím poloviny tablety zolpidemu přes den. Týden před aktuální hospitalizací začala trpět nepodloženými obavami, že rodině způsobuje různé obtíže. Nově se zaobírala myšlenkou, že by bylo lépe zemřít.

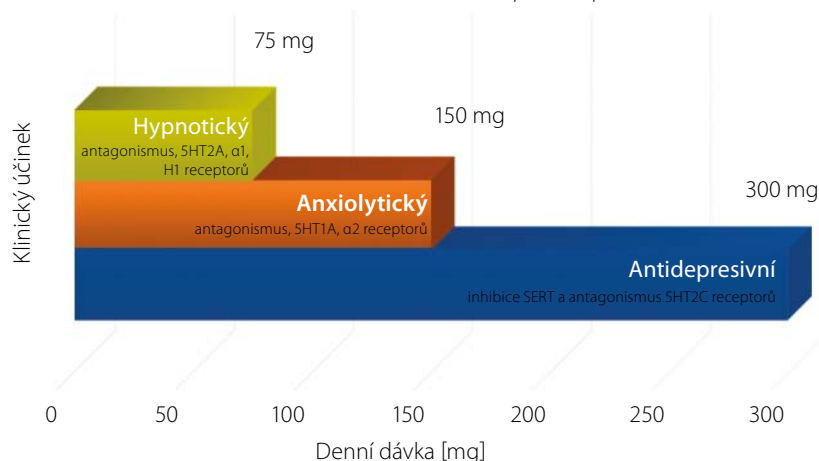
Vyšetření a léčba

Při přijetí k hospitalizaci byla u nemocné pozorována depresivní nálada, trvalá úzkost, psychomotorické zpomalení, anhedonie, hypobulie, snížená chuť k jídlu bez zhubnutí, předčasné ranní probouzení o čtyři hodiny dříve ve srovnání s dřívější normou nemocné. Trpěla celodenní zvýšenou únavou i po malém fyzickém výkonu. Depresi mívala horší v ranních hodinách a stejně tak i chuť k jídlu a sebeobviňující i suicidální myšlenky. K večeru se její nálada mírně zlepšovala a odeznívaly suicidální ideace. U nemocné nebyly přítomny poruchy vnímání ani bludy. Nebyl pozorován svalový třes, křeče, nauzea, posturální hypotenze, neklid ani bolesti hlavy. I přes nechutenství zvládala diabetickou dietu i medikaci pravidelně užívat a glykemie

v prvních dnech hospitalizace nepřesahovaly hodnotu deseti milimolů na litr. Nativní snímky z počítačové tomografie mozku neukazovaly nadměrnou atrofii kortexu ani jiné morfologické odchylky. Mini Mental State Examination bylo 28 bodů z 30 možných. Výsledky krevního obrazu, biochemického vyšetření séra i moči ani EKG nevykazovaly patologické změny. QT interval dle tepové frekvence (QTc) měl hodnotu 400 milisekund. Tělesnou hmotnost měla 78 kilogramů. Body Mass Index (BMI) byl 26,2. Krevní tlak měla 135/80 mmHg. Tepová frekvence byla 70/minutu. Stav byl diagnosticky uzavřen jako těžká depresivní epizoda bez psychotických příznaků.

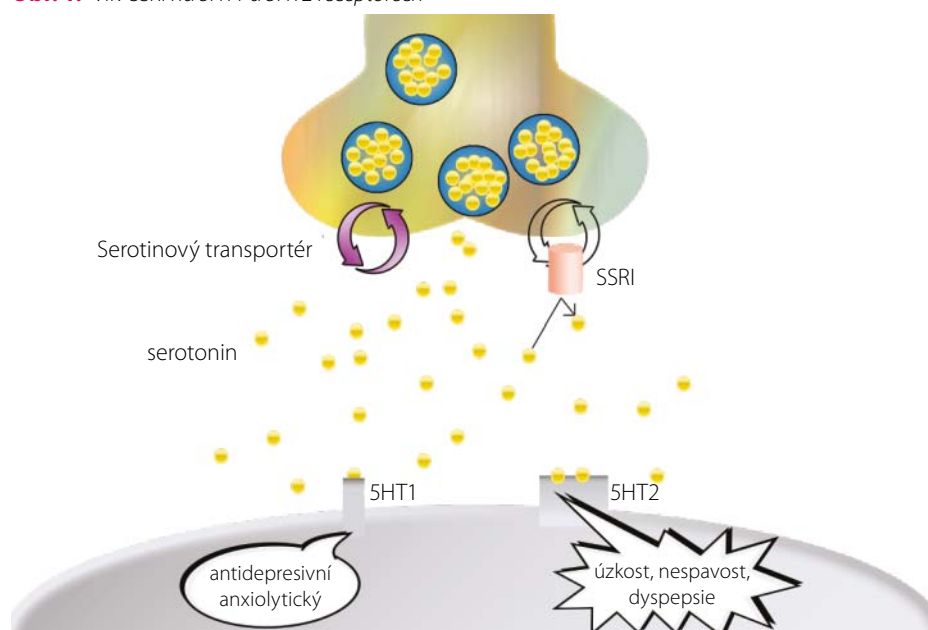
Zolpidem za hospitalizace nebyl podáván. K farmakologickému užití při úzkosti byl ordinován oxazepam v dávce maximálně 30 mg denně. S ohledem

Graf 1. Závislost klinického účinku trazodonu na dávce (Upraveno podle Juřica, 2018)



Legenda: Subtypy serotoninových receptorů 5HT_{1A}, 5HT_{2A}. Subtypy adrenergických receptorů – α₁, α₂. Subtypy histaminových receptorů – H₁. Serotoninový transportér – SERT.

Obr. 1. Vliv SSRI na 5HT₁ a 5HT₂ receptorech



na přítomnost deprese, hyposomie a úzkosti byl nově podáván trazodon v prolongované formě s cílem monoterapie. První tři dny byla podávána dávka 150 mg trazodonu. Od čtvrtého dne byla dávka navýšena na 225 mg trazodonu denně. Od sedmého dne užívala 300 mg trazodonu denně. Hned následující den po první dávce trazodonu nemocná referovala subjektivní zlepšení spánku. Objektivně skutečně spala o dvě hodiny déle než v době před hospitalizací. V průběhu prvních sedmi dnů hospitalizace vymizela porucha spánku a suicidální myšlenky. Na dávce 300 mg denně si osmý a devátý den léčby trazodonom subjektivně stěžovala na mírně zvýšenou dopolední únavu. Ta však odezněla během dalšího týdne. Od navýšení trazodonu na 300 mg denně nemocná přestala užívat fakultativní anxiolytickou medikaci oxazepamem díky ústupu úzkosti a došlo k úpravě chuti k jídlu. Ve třetím týdnu hospitalizace přetrvávala jen ranní pessimismus a večerní náladu měla bez poruchy. Ve čtvrtém týdnu hospitalizace ustoupila deprese a došlo ke kompletní úpravě emoční reaktivity, volní aktivity i psychomotorického tempa. Kontrolní EKG včetně QTc intervalu nebylo v závěru hospitalizace patologicky změněno. Sérová koncentrace trazodonu ve čtvrtém týdnu pobytu byla 1439 ng/ml. Nedošlo k rozvoji hyperglykemie ani hypoglykemie.

Diskuze

Výše prezentovaný případ ukazuje léčbu nemocné s depresivní poruchou za pomoci plně antidepressivní dávky trazodonu 300 mg denně. V prvním týdnu léčby bylo očekáváno zhoršení úzkosti a nespavosti vlivem vysazení zolpidemu, k čemuž nedošlo. I když byl zolpidem zpočátku substitován podáváním oxazepamu, pacientka zřejmě navíc benefitovala z anxiolytického a hypnotického působení trazodonu. Pokud by nemocná byla léčena běžně používanými SSRI léčivými, nejspíše by k eskalaci úzkosti a insomnie došlo. V případě

SSRI je jedním z výsledků inhibice SERT zvýšená dostupnost serotoninu. Ten následně agonisticky působí na 5HT_{1A} receptorech, což přináší potřebný anxiolytický a antidepressivní efekt. Současně ale také agonizuje 5HT_{2A} receptory a vede tak k úzkosti, nespavosti, psychomotorickému neklidu a dyspepsii, což je typický nežádoucí účinek v úvodu terapie SSRI (obrázek 1). Trazodon je antagonistou 5HT_{2A}, a tak se tyto úvodní nežádoucí efekty u nemocné neprojevovaly. Nemocná pocítovala nadměrnou polékovou sedaci v úvodu druhého týdne léčby, která spontánně odezněla. Je pravděpodobné, že se jednalo o nadměrný efekt antagonismu na 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, histaminových H₁ a adrenergických α_1 receptorech. Absence koncentračních vrcholů léčiva ve tkáni díky užití formy Prolong však urychluje desenzitizaci zmíněných receptorů, a nejspíše proto únava spontánně odezněla (7).

U pacientky byla pozorována vcelku rychlá úprava emoční reaktivity a volní aktivity. Zde se nejspíše jednalo o vliv trazodonu na noradrenergní a dopaminergní signalizaci v prefrontálním kortexu. Při léčbě SSRI preparáty jsou stimulovány 5HT_{2A} heteroreceptory na dopaminergních neuronech, což má tlumivý vliv. Také jsou stimulovány 5HT_{2C} receptory na inhibičně působících GABA-ergních interneuronech. V takovém případě je dopaminergní i noradrenergní transmise postupně redukována, a to je spojováno s rozvojem emočního oploštění a hypobulie (6). Antagonistickým efektem trazodonu na těchto receptorech dochází naopak ke stimulaci dopaminergní i noradrenergní signalizace. Navíc se zde uplatní i antagonismus trazodonu na α_2 autoreceptorech noradrenergních neuronů, což zvyšuje výdej noradrenalinu.

Recentně získává velkou pozornost monitorace plazmatických hladin psychofarmak při léčbě nemocných. Cílem je monitorovat ad-

herenci, identifikovat rychlé metabolizéry a vyhnout se intoxikaci pacienta při podávání vyšších dávek léčivého přípravku. Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) ve svých konsenzuálních vodítcích z roku 2011 uvádí doporučené terapeutické rozmezí trazodonu 700–1000 ng/ml (8). Horní mez terapeutického rozmezí je zde orientační hranicí, při jejímž překročení lze očekávat výraznější nárůst nežádoucích účinků. U naší pacientky byla sérová koncentrace vyšší, a to 1439 ng/ml. A přesto nebyly pozorovány příznaky intoxikace ani závažné nežádoucí účinky (tzn. závrať, nauzea, tachykardie, hypotenze, křeče, prodloužení QT intervalu). Důvodem je nejspíše arbitrární původ doporučeného terapeutického rozmezí, které se zakládá jen na omezených důkazech. Hodnota 700 ng/ml může být zřejmě považována za nejnižší, která je s antidepressivním účinkem spojena (9). Spolehlivé omezení pro horní bezpečnou koncentraci však v literatuře chybí. Zdrojové prameny pro samotná AGNP vodítka uvádí, že toxické rozpětí sérových hodnot je 2000–9000 ng/ml (10). Jako letální rozpětí je v literatuře uváděno 9000–32000 ng/ml (11).

Závěr

Popsaný případ ukazuje léčbu nemocné s depresivní poruchou pomocí trazodonu v první volbě. Titrace plně antidepressivní dávky na 300 mg denně proběhla v jednom týdnu. Pacientka léčbu snášela bez závažných nežádoucích účinků, které by si vynucovaly změnu léčebného postupu. Pokud by jí byl v první volbě podáván SSRI preparát, pravděpodobně by musela užívat přídatnou anxiolytickou a hypnotickou medikaci po dobu delší než jeden týden. Podávání nové formy trazodonu v tabletách s prodlouženým uvolňováním jedenkrát denně tak ilustruje možnost léčby monoterapií v přítomnosti významné úzkosti a poruchy spánku.

LITERATURA

1. Ravenelle F, Rahmouni M. Contramid®: High-amylose starch for controlled drug delivery. Polysaccharides for drug delivery and pharmaceutical applications 2006; 934: 79–104.
2. Šulcová A. Multimodální farmakologické působení trazodonu. Psychiatrie: časopis pro moderní psychiatrii 2015; 19(1): 49–52.
3. Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, et al. Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Psychiatry (Edgmont) 2009; 6(5): 20–33.
4. Salvatori E, Dato, G. D., Albert, U., Fagiolini, A., Kasper, S. 03 - 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. <https://doi.org/10.26226/MORRESEIER.5C642BEC9AE8FB00131CF65F>, 2019.
5. Ceskova E, Sedova M, Kellnerova R, et al. Once-a-Day Trazodone in the Treatment of Depression in Routine Clinical Practice. Pharmacology 2018; 102(3-4): 206–212.
6. Juřica J. Trazodon - farmakologický profil multimodálního antidepressiva. Česká a slovenská psychiatrie: časopis České psychiatrické společnosti a Slovenskej psychiatrickej spoločnosti 2018; 114(2): 65–70.
7. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. CNS Spectr 2009; 14(10): 536–546.
8. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consen-

- sus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. Pharmacopsychiatry 2011; 44(6): 195–235.
9. Mihara K, Yasui-Furukori N, Kondo T, et al. Relationship between plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine, and its clinical effect in depressed patients. Ther Drug Monit 2002; 24(4): 563–566.
10. Goeringer KE, Raymon L, Logan BK. Postmortem forensic toxicology of trazodone. Journal of Forensic Science 2000; 45(4): 850–856.
11. Martinez MA, Ballesteros S, Sanchez de la Torre C, et al. Investigation of a fatality due to trazodone poisoning: case report and literature review. J Anal Toxicol 2005; 29(4): 262–226.