

Úvod

Depresivní a úzkostné poruchy patří k nejčastějším duševním onemocněním, se kterými se setkávají praktičtí lékaři. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) trpí depresí více než 264 milionů lidí na celém světě a odhaduje se, že do roku 2030 bude deprese jednou z hlavních příčin nemoci (1). Rostoucí prevalence těchto onemocnění vytváří tlak na potřebu účinné, dobře tolerované a snadno dostupné léčby v rámci primární péče.

Trazodon je antidepresivum ze skupiny SARI (serotonin antagonist and reuptake inhibitor), které kombinuje inhibici zpětného vychytávání serotoninu s antagonismem 5-HT₂ receptorů (2). Tento odlišný mechanismus účinku odlišuje trazodon od běžně používaných SSRI a nabízí výhody zejména pro pacienty s komorbidní insomnií a úzkostí (3, 4). V praxi je trazodon využíván nejen pro léčbu deprese, ale také u pacientů s nespavostí, úzkostnými poruchami, některými formami chronické bolesti (zejména neuropatické) a dokonce i v rámci doplňkové terapie neurodegenerativních onemocnění (5).

Cílem tohoto článku je poskytnout komplexní přehled o mechanismech účinku trazodonu, jeho klinické účinnosti, bezpečnostním profilu a možnostech využití v praxi praktického lékaře se zaměřením na léčbu deprese, úzkostí, poruch spánku a souvisejících komorbidit.

Mechanismus účinku a farmakologické vlastnosti

Z hlediska neurobiologie deprese je klíčovým prvkem serotonergní neurotransmise. Většina tradičních antidepresiv (např. SSRI) působí především inhibicí zpětného vychytávání serotoninu, čímž zvyšují jeho koncentraci v synaptické štěrbině.

Trazodon působí jako silný antagonist serotoninových (5-HT) receptorů 5-HT_{2A} a vykazuje střední afinitu k receptorům 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} a 5-HT₇, přičemž pro první z nich působí jako slabý agonista a pro následující dva receptory jako slabý antagonist. Rovněž vykazuje střední afinitu k serotoninovému transportéru SERT. Dále bylo prokázáno, že se trazodon váže s vysokou afinitou na adrenergní receptory, kde působí bloádou α 1-adreno-

ceptorů a mírnou antagonizací α 2-adrenoceptorů. Na druhé straně má trazodon velmi nízkou afinitu k acetylcholin muskarinovým, dopaminergním nebo GABA/benzodiazepinovým receptorům, zatímco o afinitě trazodonu k H1-histaminovým receptorům nepanuje úplná shoda (6).

Trazodon lze vzhledem k jeho farmakologické aktivitě závislé na dávce definovat jako multifunkční léčivo. Různé klinické studie naznačují, že nízké dávky trazodonu (tj. 30–50 mg denně) mohou být užitečné pro kontrolu nespavosti, pravděpodobně díky antagonismu 5-HT_{2A/2C} a α 1, který zajišťuje hypnotický účinek. Při užívání vhodných antidepresivních dávek (např. od 100–150 mg denně až do 300 mg denně) je trazodon schopen působit dalšími farmakologickými účinky, jako je blokáda SERT. Tato vrstevnatá reakce umožňuje plnou antidepresivní účinnost s komplexní směsí farmakologických funkcí díky současné inhibici serotoninových (5-HT) transportérů (SERT) a receptorů 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} a 5-HT₇ spolu s částečným agonismem receptorů 5-HT_{1A}. Kombinace těchto cest umožňuje antidepresivní účinek trazodonu. Vzhledem k farmakokinetickému profilu trazodonu, a zejména variabilitě plazmatické koncentrace, by se k dosažení terapeuticky účinných hladin pro zvládnutí epizod velké depresivní poruchy měl trazodon podávat v cílové dávce 300 mg/den (7).

Mezi další potenciálně významné mechanismy účinku patří modulace tzv. unfolded protein response (UPR) dráhy, spojené s procesy neurodegenerace (5). Trazodon tak může vykazovat i neuroprotektivní vlastnosti, což jej částečně odlišuje od klasických antidepresiv (8).

V současné době jsou k dispozici 2 formy: AC forma s řízeným uvolňováním a druhá forma PROLONG s prodlouženým uvolňováním (9).

Klinická účinnost v léčbě deprese a úzkostných poruch

Velká depresivní porucha. Rando-mizované kontrolované studie a metaanalýzy ukazují, že trazodon má srovnatelnou antidepresivní účinnost s SSRI a SNRI (10, 11). Při vyšších dávkách (běžně 150–300 mg/den) se u mnoha pacientů dosahuje obdobného an-

tidepresivního efektu jako u jiných moderních antidepresiv, často však s menším výskytem sexuálních dysfunkcí (12).

Úzkostné poruchy. Trazodon může být prospěšný i v terapii úzkostných poruch, zejména generalizované úzkostné poruchy či posttraumatické stresové poruchy, kde kromě antidepresivního účinku působí anxiolyticky (13). Výhodou je i relativně nízké riziko nárůstu úzkosti při zahájení léčby ve srovnání s některými jinými antidepresivy (14).

Farmakorezistentní deprese. Při nedostatečné odpovědi na standardní léčbu lze trazodon využít v augmentační strategii spolu s jinými antidepresivy nebo stabilizátory nálady (15, 16). Jeho multimodální účinek může pomoci zlepšit spánek, snížit úzkost a posílit antidepresivní efekt u pacientů, kteří nedostatečně reagují na dosavadní farmakoterapii (11).

Vliv trazodonu na spánek a neuroprotektivní účinky

Zlepšení spánku. Jednou z nejčastějších indikací pro trazodon je jeho sedativní účinek, který je dán bloádou 5-HT_{2A} receptorů a částečně i α 1-adrenergních receptorů (4). Studie ukazují, že trazodon dokáže zlepšit kvalitu spánku, prodloužit fázi spánku s pomalými vlnami (SWS) a zmírnit noční probouzení (3, 17). U pacientů s komorbidní depresí a insomnií je tak považován za vhodnou volbu zejména tehdy, pokud nedošlo k dostatečnému zlepšení spánku při léčbě jinými antidepresivy.

Neuroprotektivní vlastnosti. Novější výzkumy naznačují, že trazodon může ovlivňovat UPR dráhu (5) a v experimentálních modelech snižovat neurodegenerativní poškození (8). Tyto poznatky otevírají prostor pro potenciální využití trazodonu u pacientů se současnou poruchou nálady a neurodegenerativním onemocněním (např. Alzheimerova choroba), přestože jsou k potvrzení účinnosti v této oblasti zapotřebí další klinické studie.

Praktické využití v ordinaci praktického lékaře

Indikace a výběr pacientů. V rámci primární péče se trazodon doporučuje pacientům, kteří netolerují jiná antidepresiva nebo u nichž převládají symptomy jako nespavost, úzkost a agitovanost. Je rovněž vhodnou vol-