

# POUŽITÍ TRAZODONU K LÉČBĚ BEHAVIORÁLNÍCH A PSYCHOLOGICKÝCH PŘÍZNAKŮ DEMENCE

souborný článek

Roman Jirák

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN  
Praha

**Kontaktní adresa:**

doc. MUDr. Roman Jirák, CSc.  
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 11  
128 01 Praha 2  
e-mail: roman.jirak@vfn.cz

Podpořeno VZ MŠMT 0021620849.

## SOUHRN

**Jirák R. Použití trazodonu k léčbě behaviorálních a psychologických příznaků demence**

Trazodon je antidepresivum, které náleží do skupiny SARI (serotonin antagonist and reuptake inhibitor). Je to antidepresivum se sedativním efektem. Vzhledem k malému výskytu nežádoucích účinků a výhodnému spektru účinků je vhodný také v gerontopsychiatrii. U pacientů trpících demencí zlepšuje trazodon poruchy spánku, depresi, úzkost i neklid (behaviorální a psychologické příznaky demence). Nejvýraznější efekt je pozorován u skupiny frontotemporálních lobárních demencí.

**Klíčová slova:** Antidepresiva, behaviorální a psychologické příznaky demencí, poruchy spánku, trazodon.

## SUMMARY

**Jirák R. The use of trazodone in therapy of behavioral and psychological symptoms of dementia**

Trazodone is an antidepressant drug belonging to SARI group (serotonin antagonist and reuptake inhibitor). It is an antidepressant with sedative properties. With regard to few adverse events and profitable spectrum of effects trazodone is suitable also in gerontopsychiatry. In patients suffering from dementia trazodone ameliorates sleep disorders, depression, anxiety and restlessness (behavioral and psychological symptoms of dementia). Most outstanding effect is seen in the group of frontotemporal lobar dementias.

**Key words:** antidepressant drugs, behavioral and psychological symptoms of dementia, sleep disturbances, trazodone.

## ÚVOD

Trazodon je představitelem antidepresiv ze skupiny SARI (serotonin antagonist and reuptake inhibitors). Je to derivát triazolopyridinu. Výrazně blokuje serotoninové receptory typu 5-HT<sub>2</sub>, menší měrou blokuje zpětné vychytávání serotoninu. Dále má trazodon afinitu k presynaptickým alfa-2 adrenergickým receptorům, kde se projevuje jako slabý blokátor, a k postsynaptickým alfa-1 adrenoreceptorům jako jejich poměrně silný antagonist. Také slabě blokuje histaminové receptory. Dobře se vstřebává zažívacím traktem, biologická dostupnost přesahuje 60 %. V játrech je metabolizován enzymatickým systémem CYP450, typem 2D6. Je metabolizován na aktivní metabolit m-chlorfenylpiperazin (m-CPP), který působí jako přímý agonista serotoninu (resp. má shodné vlastnosti se serotoninem). Při podání spolu s potravou se zvyšuje vstřebávání trazodonu asi o 20 % a současně se prodlužuje. Biologický poločas eliminace je asi 7 hodin, s věkem se však zvyšuje až na 13–14 hodin.<sup>1,2,3</sup>

Blokáda 5-HT<sub>2</sub> receptorů trazodonem vede k odstranění nespavosti, sexuální dysfunkce, úzkosti, agitovanosti, blokáda alfa-1 adrenergických receptorů může působit ortostatické kolapsy. Blokáda histaminových receptorů se podílí na zlepšení spánku po podání trazodonu.

Trazodon má poměrně málo farmakologických interakcí, opatrnosti je nutno při použití inhibitorů cytochromu CYP2D6 (fluvoxamin, fluoxetin, amiodaron, verapamil).

Základní klinické efekty trazodonu jsou:

- antidepresivní efekt,
- anxiolytický efekt,
- sedativní efekt (včetně efektu na agitovanost a jiné poruchy chování),
- zlepšení spánku.

Trazodon je obecně dobře snášen. Má minimální efekt na sexuální funkce, nebo dokonce efekt mírného zlepšení sexuálních funkcí, čímž se liší od antidepresiv skupiny SSRI. Nejčastější nežádoucí účinky jsou sedace. Nebezpečí hrozí při současném podání jiných látek s centrálním tlumivým efektem, např. s alkoholem. Rizikem je také vznik serotonergního systému, a to při současném podání s jinými serotonergními látkami (antidepresiva skupiny SSRI). Předávkování i poměrně velkými dávkami trazodonu většinou probíhá bez fatálních následků. Zvláštní nebezpečí představuje u mužů priapismus, ale jeho četnost je velmi malá (dle nejnovějších dat 3,9 případu priapismu na 1 milion léčených pacientů. Opatrnosti je třeba při současném podávání hypotenziv a antikoagulačních látek (warfarin). Zcela výjimečně může trazodon vyvolat srdeční arytmiie.<sup>9</sup>

Základní klinická indikace trazodonu je deprese. Často je používán v kombinaci s jinými antidepresivy – SSRI, venlafaxinem, ale též v monoterapii depresivní poruchy. Je však užíván i v dalších indikacích:

- úzkostné poruchy,
- insomnie neorganického typu,
- insomnie po odnětí zneužívaných hypnotik,
- insomnie u organických psychických poruch včetně demencí,
- agitovanost pacientů trpících demencí,
- jako paliativní léčivo u onkologicky nemocných pacientů.

## POUŽITÍ TRAZODONU V GERONTOPSYCHIATRII

Díky spektru účinků trazodonu a rovněž díky malému riziku vzniku interakcí je trazodon vhodný pro terapii osob vyššího věku. Je používán i u pacientů trpících demencemi. Právě v této oblasti je jeho efekt nedoceněn.

Henry et al. provedli review 11 článků z hlavních medicínských databází. V osmi studiích byla ověřována účinnost antidepresiv typu SSRI, ve 3 studiích trazodonu. Review prokázalo, že antidepresiva typu SSRI i trazodon mohou být účinná v léčbě behaviorálních a psychologických symptomů demence a že jsou velmi dobře tolerována.<sup>10</sup>

Teri et al.<sup>4</sup> provedli randomizovanou, placebem kontrolovanou studii léčby agitovanosti u pacientů trpících Alzheimerovou chorobou. Celkem 149 pacientů mělo náhodně zvolenou aktivní léčbu: trazodon, haloperidol a nefarmakologickou intervencí – „behaviour management techniques“. Výsledek po použití všech čtyř větví (včetně placebové) byl srovnatelný, došlo ke střednímu snížení agitovanosti. Trazodon byl podáván v denní dávce 200 mg/den, haloperidol 1,8 mg/den.

Otevřené klinické studie, naturalistické follow-up studie a kazuistiky potvrzují benefit trazodonu v léčbě behaviorálních a psychologických příznaků demence.<sup>5</sup> Trazodon je v těchto případech podáván především u poruch spánku, ale také pro agitovanost mírnějšího typu. Je referováno zlepšení úzkosti, iritability, neklidu, nálady.

Zvláště je ve studiích i v klinických pozorováních pozorováno zlepšení spánku. Camargos et al. u skupiny 178 pacientů trpících demencí (převládala Alzheimerova choroba) zjistili velký výskyt poruch spánku. Trazodon byl u členů souboru s poruchami spánku úspěšný v 65,7 %.<sup>6</sup>

Cochranova databáze v r. 2008<sup>7</sup> použila pro vypracování metaanalýzy pouze 2 studie s trazodonem v léčbě agitovanosti u demence, které byly randomizované, double-blind, placebem kontrolované. Použity byly denní dávky 50–300 mg/den. Výsledky vyšly statisticky nesignifikantně, bylo upozorněno na nutnost rozsáhlejších a delších klinických, randomizovaných, double-blind placebem kontrolovaných studií.

Zvláštní indikační oblast trazodonu představují frontotemporální lobární demence, zejména tzv. behaviorální forma. Je to demence, která se zpočátku neprojevuje poruchami kognitivních funkcí, ale poruchami chování a emotivity. Často se vyskytuje emoční odbržděnost, ztráta společenského odstupu, někdy až expanzivita, repetitivní projevy, výrazná změna osobnosti. V některých případech je však apatie. Pro frontotemporální lobární demence, které patří mezi neurodegenerativní poruchy s degradací tau-proteinu nebo progranulinu, neexistuje specifická terapie. Je zjišťován deficit serotoninu především ve frontálním kortexu, a proto jsou nejčastěji používána serotonergní farmaka – SSRI nebo trazodon. Lebert et al.<sup>8</sup> provedli s trazodonem dvojité slepou, placebem kontrolovanou studii u 26 pacientů a došlo k signifikantnímu zlepšení skóre testu NPI (Neuropsychiatry Inventory), z toho u 10 osob ke zlepšení více než o 50%. Nejvyšší zlepšení bylo v položkách iritabilita, neklid, depresivní příznaky a poruchy příjmu potravy. Nedošlo ke změně v kognitivním testu MMSE.

Kaye et al. uvádějí v souhrnném článku více studií s anti-depresivny ze skupiny SSRI a s trazodonem. Jak SSRI (fluoxetin, fluvoxamin, sertralin, paroxetin), tak trazodon působily příznivě především na složky stereotypního jednání a obsesí/kompulzí. Studie byly prováděny vesměs na poměrně malých vzorcích pacientů, převládaly otevřené klinické studie nad placebem kontrolovanými studiemi. Přitom trazodon ani SSRI nezlepšovaly kognitivní funkce.<sup>11</sup>

Huey et al. ve svém review doporučují užití paroxetinu, fluvoxaminu, selegilinu a trazodonu k léčbě behaviorálních a psychologických symptomů demence u frontotemporálních lobárních demencí, účinnost je střední (citováno dle Rajarama et al.).<sup>12</sup>

Trazodon se uplatňuje i v léčbě poruch spánku, deprese a chování u vaskulárních demencí, osvědčil se v léčbě deprese po cévních mozkových příhodách.<sup>13</sup>

### Vlastní zkušenosti s použitím trazodonu v léčbě behaviorálních a psychologických příznaků demence

Efekt trazodonu v uvedené indikaci jsem sledoval zatím u 37 pacientů, léčených ambulantně i ústavně. Bylo to 21 žen a 16 mužů, ve věkovém rozmezí 53–90 let. 25 pacientů bylo diagnostikováno jako demence u Alzheimerovy choroby (v 1 případě forma s časným začátkem, jinak formy s pozdním začátkem). U tří pacientů byla stanovena diagnóza demence s Lewyho tělísky, u čtyř pacientů vaskulární demence (2krát multiinfarktová a 2krát převážně subkortikální demence). Další 4 pacienti byli diagnostikováni jako smíšená alzheimerovsko-vaskulární demence a 1 pacient byl diagnostikován jako behaviorální forma frontotemporální lobární demence.

U 18 pacientů se vyskytovaly přidružené příznaky deprese: 27 pacientů trpělo insomnií nebo poruchami cyklu spánek–bdění, u 12 se vyskytovaly projevy neklidu – agitovanost, nevládní afektů vzteku, bloudění po oddělení nebo po bytě – poruchy byly vázány převážně na noční období. Jednotlivé poruchy se u pacientů v různé míře kombinovaly. Trazodon byl podáván v dávce 25–200 mg/den. 25 mg byla pouze úvodní dávka, převažovala dávka 50–100 mg na noc. Dávka 200 mg byla použita u dvou pacientů trpících depresí. Po léčbě trazodonem došlo u 29 pacientů ke klinicky významnému zlepšení – především zlepšení spánku, nočních neklidů a agitovanosti. Zlepšila se i depresivní nálada a úzkost. U jednoho pacienta byl trazodon předčasně vysazen na doporučení internisty – pacient trpěl obtížně ovlivnitelným fibriloflutterem síní. Nežádoucí efekty léčby byly vzácné a nezávažné – především to byl přetrvávající pocit malátnosti po probuzení.

Ve sledování při použití hodnoticích škál je dále pokračováno, výsledky budou vyhodnoceny statisticky.

### ZÁVĚR

Trazodon vhodně doplňuje spektrum farmak používaných v gerontopsychiatrii. Jeho výhoda tkví především v tom, že již v poměrně malých dávkách má hypnotický efekt, ve vyšších dávkách i efekt antidepresivní, proto je vhodný především pro podání u geriatrické deprese s poruchami spánku. Jeho jiné použití je u demencí s porušeným spánkem. Zvláštní indikační pole představují frontotemporální lobární demence. Další užití je u poruch spánku, kde pacienti dlouhodobě užívají zolpidem nebo zopiklon a kde se snažíme tyto látky vysadit.

### LITERATURA

- Doležal T. Trazodon. *Remedia*, 2002; (6): 476–477.
- Kasper S, Olivieri L, DiLoreto G, Di-onisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release in the treatment of patients with major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinions* 2005; 21: 1139–1146.
- Raboch J. Zařazení antidepresiva trazodonu v klinické praxi. *Practicus* 2009; (2): 24–26.
- Teri L, Logsdon RG, Peskind E et al. Treatment of agitation in AD. A randomized, placebo-controlled study. *Neurology*, 2000; 55 (9): 1271–1278.
- Kar N. Behavioral and psychological symptoms of dementia and their management. *Indian J Psychiatry* 2009; 51 (Suppl. 1): S77–S86.
- Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MPD, Quintas JL, Lima J. De Oliveira, Miranda LC, Pimentel LW, Medeiros-Souza P. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69 (1): 44–49.
- Martinón-Torres G, Foravanti M. Trazodone for agitation in dementia. *The Cochrane Library, Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group*. Published online 16 JUL 2008. doi: 10.1002/14651858.CD004990.
- Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C et al. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2004; 17 (4): 355–359.
- Češková E. Trazodon v neurologické praxi. *Neurologia pre prax*, 2006; 7 (2): 120–122.
- Henry G. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. A literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*; 2011; 26 (3): 169–183.
- Kaye ED, Petrovic-Poljak A, Verhoeff NPLG, Freedman M. Frontotemporal dementia and pharmacologic interventions. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 22: 19–29.
- Rajaram RD, Heermann N. and Lancot KL. Behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia: a review. *The Canadian review of Alzheimer's disease and other dementias* 2009; 12 (2): 9–13.
- Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 376–387.