

Gyógyszeres kezelés alkohol-, drog- és benzodiazepin-függő betegek esetében – a trazodon jelentősége

FUNK SÁNDOR

Egyesített Szent István és Szent László Kórház Merényi Gusztáv Kórháza, Pszichiátriai Osztály, Addiktológiai Részleg, Budapest

Jelenleg nem tekinthetjük gyógyszeresen megoldottnak a drog- és alkoholfüggő betegek elvonását (a detoxifikációt), de kevésbé sikeres az akut szak utáni hosszútávú kezelés is, igen sok a visszaesés. Olyan gyógyszerekre volna szükségünk, amelyek rövidtávon szüntetik meg a heves vegetatív tüneteket, a fájdalmat, a nagyon kellemetlen, nyugtalansággal, szorongással vagy akut depresszív tünetekkel járó pszichoszindrómát és a szer utáni sóvárgást. Optimális az lenne, ha egy gyógyszer lenne képes mindezeket a tüneteket egyidőben enyhíteni, illetve megszüntetni, anélkül, hogy ő maga függőséget okozna, hosszútávon pedig megakadályozná a relapszust. A függőség szinte minden esetben együtt jár primer és/vagy szekunder hangulatzavarral, alvászavarral, amelyek kezelése elengedhetetlen. Figyelmet kell fordítani ugyanakkor arra a tapasztalati tényre, hogy a szer megvonását követően gyakran alakul ki benzodiazepin-függőség. Az antidepresszívumok közül a szerotonin antagonistá és reuptake inhibitor (SARI) trazodon hatékony az alvászavarral járó depressziók kezelésében, ugyanakkor hatékonyságát mutatott alkohol- és benzodiazepin-függőségekben is. Használata javíthatja a detoxifikációt, illetve az elvonás utáni állapot kezelésének eredményességét és csökkentheti a gyógyszerterhelést, valamint a benzodiazepin-függőségek kialakulásának esélyét. A klinikai gyakorlatunkban rendszeresen alkalmaztuk ezt a szert a depressziós és párhuzamosan addiktológiai problémával küzdő betegeinknél, tapasztalatot szerezve az egyéb gyógyszeres (benzodiazepin, más antidepresszívum) kezelésekkel összehasonlítva. A szer nincs regisztrálva alkohol-drog függőségre, viszont a komorbid állapotok terápiája nem ütközik a gyógyszerelőírásban foglaltakkal. A célunk az irodalom áttekintésén túlmenően tapasztalataink közzlése volt, ami bár nem tekinthető bizonyítékokon alapuló vizsgálatnak, közreadását szükségesnek láttuk. Olyan protokollt, amely az összes tudományos problémát és az off-label kezelés problematikáját is figyelembe venné, egyelőre nem tudunk készíteni, és nem tudunk elegendő beteget trazodonnal kezelni ahhoz, hogy eredményeink statisztikailag is bizonyíthatók legyenek. A függőségek „akut” és hosszútávú kezelése nem kellően hatékony, igen jelentős a visszaesési arány, amiben többek között szerepet játszik a specifikusnak tartható gyógyszer hiánya a hosszabb távú kezelése során is. A rendelkezésre álló pszichofarmakonok közül a trazodon az egyik lehetséges választás, ugyanis a betegek beszámolója és a klinikai észlelés szerint a depresszív állapotuk, alvászavaruk javulása potenciálisan csökkentheti a drog-alkoholfüggőség visszatérésének rizikóját.

(Neuropsychopharmacol Hung 2013; 15(2): 85-93)

Kulcsszavak: depresszió, benzodiazepin-függőség, alkoholfüggőség, drogfüggőség, alvászavar

SZEREK ÉS SZERFOGYASZTÓK

A legális és/vagy illegális szerfogyasztók nagy része csak későn kerül kezelő intézményekbe, több befolyásoló tényező miatt:

A szer mibenléte

Bizonyos szerek fogyasztói csak ritkán, kivételes körülmények között kezelik magukat: ilyen a THC, a kokain, és más rekreációs szerek.

A szer fogyasztási szokásai

- a. **Alkalmi fogyasztó:** nem függő a szerre. Az előző csoporton kívül a designer szerek: MDPV (empé), GHB (Gina) lehet ilyen.
- b. **Rendszeres fogyasztó – de még valóban nem függő:** ilyen lehet a THC (marihuána/hasis), a diszkó-drogok, de egy ideig a kokain (crack) és az alkohol is.
- c. **Rendszeres fogyasztó – függő, de nincsenek a droggal összefüggő számottevő pszichés/testi tünetei/panaszai:** minden szerrel előfordulhat, hosszabb-rövidebb ideig.
- d. **Rendszeres fogyasztó – függő tünetekkel, panaszokkal, de tagadásban van („denial”).** A fogyasztó részéről kettős jellegű téves felfogás, melynek két eleme egymáshoz képest is ellentmondásos: a saját (szerfogyasztó) viselkedését és következményes állapotát nem tartja kórosnak vagy bármilyen szempontból problematikusnak, ugyanakkor azt gondolja, hogy bármikor véget tud annak vetni („bármikor le tudok állni!”).
- e. **Rendszeres, krónikus fogyasztó – krónikus kór-állapotokkal küzd,** de gyógyszereket szed, és szociális helyzetét ügyel-bajjal, nagy erőfeszítéssel, mások kihasználásával, bonyolult technikákkal képes egyensúlyban tartani. Szintén tagadásban („denial”) van. Jellemzően crack-, heroin-, alkoholfogyasztó.

Személyiségjellemzők

- a. **Kórházi, vagy legalább orvosi kezelésre lenne szüksége huzamosabb ideje:** tudja is ezt, de úgy gondolja, hogy nem teheti, pl. fél a jogi következményektől, és azt hiszi, hogy ha orvoshoz fordul, akkor ezekkel számolnia kell (pl. a kritikus állapotú, III. szakaszban lévő heroinfüggők) (Funk, 2000; Funk, 1998; Funk, 2002).
- b. **Elhatározta, hogy orvoshoz fordul,** de halogatja napról-napra: ebből évek lesznek (pl. a függő alkoholisták).
- c. **Nem „motivált” a kezelésre:** a kezelés mint megoldás értelmetlen, elképzelhetetlen a számára, pl. pszichoszociális okokból.
- d. **Ellen-motivált:** oka az a vélekedés, hogy az „orvosok nem tudnak segíteni rajta”. Ezt a makacs felfogást több tényező is megalapozhatja: a laikusok körében igen elterjedt, amiben szerepet játszik a közösség (és az egyén) sajnálatosan nagyszámú rossz tapasztalata a kórházi elvonások és a visszaesések terén. Az egyénnek, és pedig

gyakorlatilag minden esetben, számos negatív színezetű leszokási tapasztalata, kudarcra van.

- e. **Gyógyszerellenesség:** a közösség, az egyén, sőt, szakemberek és olyan drogfogyasztók részéről is, akik egyébként bármilyen kétes eredetű drogot gátlástalanul elfogyasztanak.

DROG/ALKOHOLFogyasztó (függő) betegek gyógyszereszedési szokásai

Addiktológiai osztályra került (véletlen, baleset, roszszullét stb. kapcsán) drog/alkoholfogyasztó (-függő) beteg tapasztalatunk szerint a legtöbb esetben egyéb gyógyszert is szed:

- **A heroinfogyasztók kb. 90%-a szed gyógyszereket.** Ide tartozik a 4-5% szubsztitúciós kezelésben részesülő páciens (methadon, buprenorfin, naloxon), a többség azonban – jellemzően orvosi előírás nélkül – a következőket fogyasztja (csökkenő sorrendben): benzodiazepin (clonazepam, alprazolam, diazepam, midazolam, nitrazepam, cinolazepam stb.), leggyakoribb a clonazepam (90%). További gyógyszerek: tramadol és egyéb analgetikumok, clozapin, carbamazepin, mirtazapin, venlafaxin, SSRI-k, Z-szerek, és bármi egyéb, ami megszerezhető (atípusos neuroleptikumok, kombinált fájdalomcsillapítók, altatók stb.).
- **Az alkoholfogyasztók kb. 50%-a fogyaszt szereket:** BZD (alprazolam, diazepam, midazolam, stb.), meprobamat.
- **A kokain/crack élvezők kb. 30%-a benzodiazepint (clonazepam), altatókat, illetve mirtazapint használ.**
- **A THC-fogyasztók általában nem szednek gyógyszert.**
- **A szípusok közül a 20 év alattiak nem szednek, a 20 év fölöttiek kb. 40%-a szed gyógyszert:** nem kategorizálható, de a benzodiazepin-fogyasztás jelentős.
- **A speed-ecstasy élvezők kb. 30%-a szed, szintén főleg benzodiazepint és altatókat.**
- **A politoxikomán betegeknek pedig 90%-a szed gyógyszereket, igen nagy mennyiségű benzodiazepint (alprazolam, clonazepam), egyéb szert szintén nagy dózisban.**

Tapasztalataink szerint a legnépszerűbb szerek a benzodiazepin-csoportba tartoznak. A benzodiazepin-túlfogyasztás valószínű okai:

- Elsősorban a nagyon hamar kialakuló alvászavar miatt altatóként szedik.

- A drog- és alkoholfogyasztással társuló diszfóriás-depresszív állapotok enyhítésére szedik.
- Sok beteg már az alkohollal/drogokkal való visszaélés előtt szedte, valószínűleg a depresszió, illetve annak résztünetei enyhítésére.
- Heroin- és alkohol-, de egyéb szerek megvonásakor is jelentkező szindrómákban klinikailag indokolt alkalmazásra kerül.
- A szereket túladagolva szedált állapotba lehet kerülni, és addig (pl. heroinfüggőségben) nem érzik a megvonás kellemetlen szubjektív tüneteit (Funk, 2000).
- A felírási gyakorlat rendkívül egyszerű.
- Droglistán egyik szer sem szerepel.
- Olcsó vagy ingyenes szerek.
- Szorongásoldó GABA-agonista hatásuk miatt használatuk a népességben egyébként is nagyon elterjedt.
- Laikusok is jól ismerik és orvosi javallat nélkül is használják, egymásnak ajánlják.

A szakemberek és laikusok is figyelmen kívül hagyják azonban azt a tényt, hogy a benzodiazepinek használata függőséget okoz, mégpedig a kórházban kezelt betegek összlétszámát tekintve gyakran – kb. 25-30%-ban!

Ezek a betegek általában drog- vagy alkoholfüggők (voltak), vagyis más szereket is szedtek, így váltak beteggé. Ugyanakkor benzodiazepin-függőségüknek pedig talán nincsenek is tudatában, éppen úgy, mint ahogy nem voltak alkohol- vagy drogfüggőségüknek sem. A klinikai gyakorlatban mindezt figyelembe kell venni, azaz a függő betegek állapotát hosszabb távon nem lehet javítani benzodiazepinek nagydózisú alkalmazásával, sőt, számítani kell az akár nagymértékű illegitim fogyasztással, valamint azzal, hogy közep-távon a benzodiazepin-függőség mellett a drog- és alkoholfüggőség kezelésekor depresszió, alvászavar jelentkezik (Funk, 2000; Funk, 2002).

FÜGGŐSÉG ÉS DEPRESSZIÓ

A depressziót jelenleg a (bármely) függőség lehetséges okának és lehetséges következményének tartjuk. Alkoholproblémával küzdő betegek körében tapasztaltuk, a szakirodalmi adatokkal egyezően, hogy 25-30%-ban jelzik állapotukat különböző konkrét formában, pl. „idegesség”, „stressz”, „pocsék hangulat”, „rossz közérzet”, de hasonló gyakorisággal szerepel a szorongás és az alvászavar is. Drogfogyasztás esetében ritkább a depresszív panaszokra való hivatkozás, de míg alkoholemegvonás esetében néhány hét is el-

telik a poszt-alkoholos depresszív tünetek megjelenéséig, drogfogyasztás esetében ezek sokkal hamarabb, szinte az elvonás után azonnal jelentkeznek. Ennek megfelelően a visszaesés alkoholemegvonást követően több hét után és kisebb gyakorisággal várható, mint drogemegvonást követően, amikor a visszaesés szinte azonnal, és nagyobb arányban jelentkezhet. Egy év után azonban a visszaesés aránya 80% mindkét csoportban.

FÜGGŐSÉG ÉS ALVÁSZAVAR

Az addiktológiai betegeknél az alvászavarok bármely formája (diszszomniák, parazszomniák) előfordulhat.

Alkoholos alvászavarok jellemzői

Az alkohol alkalmi fogyasztása álmosághoz és éberségizint-csökkenéshez vezet; az alvás első 3-4 órájában ez dominál, majd növeli az éberségi szintet, és szorongásos álmokat okoz az alvás második felében. Alkohol krónikus használata során az alvás széttöredezik, a mély alvás szakaszait rövid ébrenléti periódusok szakítják meg.

Megvonás, illetve absztinencia esetén folyamatos széttöredezettség észlelhető, csökken a lassú hullámú alvás mértéke. Az alvás kezdetben zavart, inszomnia és lidérces álmok fordulnak elő. Idővel az alvás javulhat, de a felületes alvás és más alvászavar lehetősége később is nagyobb.

A megvonást követő alvászavar tapasztalataink szerint nagyon általános, 90% körüli arányban fordul elő. Elhúzódó és típusát tekintve mind elalvási, mind átalvási zavarral jár, altató szer szedése esetén pedig nem kielégítő az alvás, ezért az elvonást követő hetekben ez nagyon típusos panasza a betegeknek, ekkor a betegek még sok nyugtatót, rendszerint benzodiazepint szednek. Klinikailag nagyon jellemző, hogy a megvonást követően kb. egy hónapig jól érzik magukat, akár fennáll alvászavar, akár nem. Ennek oka egyelőre nem feltárt.

A drogfüggők alvászavarainak jellemzői

Nyugtató/gátló vagy stimuláns szedésétől függően az alvászavar kifejezett lehet. Megvonásban első-sorban az opiátok (heroin, methadon, egyéb) és a nyugtatók-altatók fogyasztóinál látunk kifejezett alvászavart. A stimulánsok megvonásának hatása rendszerint ellenkező előjelű, tehát deprimáló, álmosító, de ilyenkor is van alvászavar, mert a beteg gátolt, levert, deprimált – akár álmos is lehet, de aludni még-

sem tud, azaz a depresszióhoz hasonlóan az alvása károsodik.

Összességében elmondható, hogy drogmegvonásban az alvászavar igen gyakori, elhúzódó és súlyos lehet.

Gyógyszerfüggők alvászavarainak jellemzői

A narkotikumként használt meprobamát esetében megvonás-rebound jelentkezik. Az alvászavar itt majdnem 100%.

A benzodiazepinek csaknem mindegyike rendelkezik anxiolitikus, szedatohipnotikus, izomrelaxáns, illetve antikonvulzív hatással. Az egyes benzodiazepinek a receptoraltípusokon eltérő aktivitást mutatnak, ez magyarázza a hatásaik közötti különbségeket. Egyes benzodiazepineket hipnotikumként, másokat inkább anxiolitikumként használnak. Ugyanakkor a benzodiazepin-függők alvászavarát is meg kell oldani, mivel megvonás esetén fennáll a visszaesés veszélye.

Bár az alvászavar depressziós résztünet is lehet, önálló szindrómaként is igen gyakori. Az alvászavar szerfogyasztás mellett sokkal hamarabb fejlődik ki, valószínűleg a szerek direkt toxikus hatásával kapcsolatos hatásmechanizmus miatt. Ugyanis, ha pl. nem-függő típusú, alkalmi fogyasztásnál bármely szer jelenléte direkt hatással okozhat alvászavart. Ez olyan élnkítő szereknél nyilvánvaló, mint a speed, az ecstasy vagy a kokain, a PCP, ugyanis kiürülésük után a normális alvás általában helyreáll, de egy, esetleg több napig is eltartó abúzust követően a már szermentes állapotban kialakulhat alvászavar. Az abúzust követően elterjedt szokás nyugtatószerek használata azért, hogy a fogyasztó tudjon aludni, az alvás korábbi és elég „mély” legyen. A tapasztalat szerint a hetenkénti több napos abúzus már nem pihenhető ki a következő megkezdéséig, azaz a „normális” alvás nem tér vissza. A betegek ezt a helyzetet úgy oldják meg, hogy „altatót” szednek, és pedig abban a mennyiségben, ami alvásukat egészen biztosan elég mélyé és elég hosszúvá teszi, ezáltal a túladagolás szinte elkerülhetetlen. A nyugtató-altató gyakori túladagolása miatt rebound-alvászavar alakulhat ki.

Az olyan nyugtató típusú szerek esetében, mint a heroin, az alkohol, esetleg a THC-marihuána, az alvászavar oly módon következik be, hogy a fogyasztó a szerfogyasztással a várt, normális idejében bekövetkező alvást segíti elő. Így a beteg szer nélkül már nem tud elaludni. Vagy visszaesik, csak azért, hogy „aludni tudjon” – és ez a visszaesések egyik leggyakoribb oka –, vagy nyugtató-altatószert vesz

be, ami téves véleményen alapul és túldozírozáshoz vezet. Ezután gyorsan kialakul a rezisztens alvászavar, pszichés következményekkel, krónikus kialvatlansággal, hangulatzavarral és fáradtsággal, kifejezett túladagolási veszéllyel.

DROG/ALKOHOLFOGYASZTÁS, ILLETVE FÜGGŐSÉG KEZELÉSÉBEN FIGYELEMBE VEENDŐ MÁSODLAGOS PROBLÉMÁK

A drog/alkoholfogyasztás, illetve függőség kezelésében tehát a következő másodlagos problémákkal kell szembenéznünk:

- depresszió
- alvászavar
- benzodiazepin/gyógyszer-függőség.

Számolnunk kell továbbá a következőkkel is:

- lehetséges (drog/benzodiazepin) túladagolás – esetleg fatális szövődményel
- szuicid veszély
- szexuális problémák
- elhúzódó szociális/pszichés konfliktushelyzet
- pszichés/szomatikus krízisállapot.

A klinikumban olyan szer(ek)re van szükségünk, ami megvonásban:

- gyors és kifejezett hangulatjavító hatásúak
- erőteljesen mérsékelik a szorongást, ingerlékenységet, agresszivitást,
- kezelik az alvászavart
- gyakorlatilag nincs/alig van akut mellékhatásuk.

A hosszú távú kezelés során pedig olyanokra, amelyek:

- antidepresszív hatással rendelkeznek
- tartósan és jó minőségben javítják az alvást
- nem hajlamosítanak függésre
- gyakorlatilag nincs/alig van krónikus mellékhatásuk (Funk, 2000; Funk, 1998; Funk, 2002).

A TRAZODON FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGAI

A trazodon olyan antidepresszívum, amely sajátos receptorprofilal 5HT₂ antagonistája és reuptake-gátló hatású gyógyszermolekula (szelektív antagonistája és reuptake inhibitor = SARI).

Az 5HT_{2A} antagonizmus mellett az 5HT_{1A} receptoron parciális agonista, az alfa₁-adrenerg receptorokat blokkolja, és antagonistája hatású az 5-HT_{2C} receptorokon. A szerotonin-receptorokon kifejtett hatása alapján multifunkcionális antidepresszívumnak

is tekintik. Szedatohipnotikus hatása valószínűleg az 5HT_{2A} és az alfa₁-adrenerg receptorok gátlásával kapcsolatos, de szerepe van az 5-HT_{2C} receptorokon kifejtett hatásával is, amellyel a triciklusos antidepresszívumokra, a mirtazapinra és az agomelatinra emlékeztet (Stahl, 2006). Antidepresszív hatását a szerotonin transzporter blokkolásával éri el, legalább 150 mg-os napi adagban.

A prefrontális kéregben a piramisneuronok különösen gazdagok 5-HT_{2A} receptorokban. Ezek gátlása befolyásolhatja a prefrontális-szubkortikális köröket, amely hatás előnyös lehet szorongásban és agitáció esetén (Barnes és Sharp, 1999; Celada et al., 2004). Ugyanakkor az 5-HT_{2A} receptorok gátlása a dorzális raphe nucleusban valószínűsíti az alvásra gyakorolt kedvező hatásokat (Monti és Jantos, 2006).

Bizonyított továbbá, hogy az 5-HT_{2A} receptorok stimulációja a szinaptikus szerotoninszint akut növekedésével mellékhatásokat okozhat (Stahl, 1998). Különösen a kezelés kezdetén az SSRI szerek kellemtelen aktivációs hatásokat indukálhatnak, mint például nyugtalanság és agitáció, feltehetőleg a frontális területekben a kezdeti szerotoninreceptor-stimuláció miatt. A depressziós betegen inszomniát okozhatnak, vagy ezt súlyosbíthatják a lassúhullámú alvás százalékos arányának csökkentésével, amit valószínűleg a dorzális raphe nucleus stimulációján keresztül váltanak ki.

Ezzel szemben az 5-HT_{2A} receptorok gátlása erőteljes és korai kedvező hatásokkal bír a depressziós betegen mind az inszomnia, mind a túlságos aktivitással jellemzett magatartás (szorongás, agitáció) esetén.

Mind a trazodon, mind m-klorofenilpiperazin (m-CPP) metabolitja az 5-HT_{1A} receptorok parciális agonistája. E receptorokon mindkét vegyület aktivitása magasabb, mint a buspironé, amely egy klinikailag hatékony anxiolitikum igazolt 5-HT_{1A} parciális agonista sajátságokkal (Odagaki et al., 2005). Stahl (Stahl, 2006) hangsúlyozta, hogy az 5-HT_{1A} agonizmus a közvetlen 5-HT_{2A} antagonizmussal az „intramolekuláris polifarmácia” példája, kihasználva az e két hatásmechanizmus között fennálló szinergizmust.

Feltételezhető, hogy ez a kettős hatásmechanizmus csak nagy dózisok esetén érvényesül. A trazodon alacsony dózisa (50-150 mg/die) csak az 5-HT_{2A} receptorokat gátolja az alvásra és a szorongásra kifejtett kedvező hatásokkal. A magasabb adagok az 5-HT_{1A} receptorokon is kifejtik agonisztikus hatásukat, ezáltal tovább hatva a depresszióra (Stahl, 2006).

A TRAZODON KLINIKAI, FARMAKOKINETIKAI ÉS FARMAKODINÁMIÁS JELLEMZŐI, AMELYEKET DEPRESSZIÓVAL KOMORBID DROG/ALKOHOLFÜGGŐ BETEGEK KEZELÉSE SORÁN FIGYELEMBE KELL VENNİ

A trazodont Magyarországon a depresszió különféle (szorongással társult vagy anélküli) formáinak kezelésére törzskönyvezték. Adása ellenjavallt túlérzékenységben, alkohol- és hipnotikum intoxikációban és akut miokardiális infarktusbán. 75-150 mg dózisban napi egyszeri esti adagban adható. Szükség esetén 300 mg-ra emelhető, ekkor már napi két alkalomra elosztva. Kórházban fekvő betegek adagja tovább emelhető napi 600 mg-ig, ismételt dózisokban adagolva, megfelelő kontroll mellett. Májkárosodás esetén elővigyázatossággal kell eljárni, különösen súlyos esetben. A májfunkciós értékek időszakos ellenőrzése javasolt. A tabletták törővonalal vannak ellátva és három részre oszthatók, hogy a betegség súlyosságától, a beteg testtömegétől, korától és általános állapotától függően az adag fokozatosan legyen növelhető. A mellékhatások csökkenése (a felszívódás lassítása és a plazma csúcskoncentrációk csökkenése) a gyógyszer étkezés utáni bevitelével érhető el.

Szedatív hatás

A trazodonkezelés leggyakoribb mellékhatása az álmoság. A szedáció dóziszfüggő és nappali reziduális hatásként jelenhet meg az altató céllal bevett esti dózist követő napon. Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok (Marzo et al., 2000; Uhr et al., 2000) szerint egyszeri és ismételt trazodon adagolással az álmoság az összes mellékhatás 58-80%-a között volt, függetlenül a gyógyszerformulától (azonnali vagy késleltetett felszívódású). Az egészséges önkéntesektől eltérően a depressziós páciensek esetében alacsonyabb volt az álmoság előfordulása: Agnoli et al. (Agnoli et al., 1984) 3047 páciensnél 9,5%-os, Haria et al. (Haria et al., 1994) pedig 1621 páciens 5,6%-os előfordulást észlelt. A szedáció hosszú távú kezelés során fokozatosan megszűnik, amely általános tapasztalat.

Kardiovaszkuláris hatások

A trazodon szinusz bradikardiát vagy ortosztatikus hipotenziót indukálhat, amelyhez valószínű kompenzatorikus tachikardia, mint az adrenerg alfa₁-receptorok gátlásának következménye. A kardiovaszkuláris mellékhatások gyakorisága valószínűleg dóziszfüggő. Időskorú betegek gyakran érzékenyebbek

az antidepresszívumokra, főleg azok ortosztatisz hipotóniát okozó és a kolinerg rendszerre kifejtett hatásukra. Dózistól, szomatikus állapottól, kortól függően indokolt a beteg fiziológias paramétereinek monitorozása.

Kognitív hatások

A trazodon által kiváltott kognitív teljesítménycsökkenést egészséges önkénteseken és depressziós betegeken tanulmányozták, mindkét csoportban fiatalokkal és idősekkel. Az eredmények általában nem mutattak negatív hatást a kognitív funkciókra, egyes vizsgálatok nem szignifikáns csökkenést találtak a tanulási- és memóriatesztokban.

Szexuális funkciókra kifejtett hatások

A trazodon nem rendelkezik klinikailag értékelhető szexuális mellékhatással, ezért az ilyen tünetek jelentkezése esetén előnyös lehet függő betegeknél. Az egyéb alfa-blokkoló hatású gyógyszerekhez hasonlóan a trazodon nagyon ritkán priapizmust okozhat (de Jonghe és Swinkels, 1992).

Hipománia indukció

Valamennyi egyéb antidepresszívumhoz hasonlóan a trazodonnal folytatott kezelés során is megfigyeltek (hipo)mániás eseteket, ekkor a trazodon alkalmazását azonnal abba kell hagyni.

Megvonási tünetek

A trazodon szedésének hirtelen abbahagyásából származó megvonási tünetek elhanyagolhatók, és csupán egyetlen beszámoló van (Otani et al., 1994) három, enyhe tünetekkel bíró szorongásos és inszomniás esetel. Habár a betegek legnagyobb többségénél ezek a tünetek az idő előrehaladtával kezelési igény nélkül javulnak, helyesnek látszik a gyógyszer kezelés fokozatos elhagyása.

Terhesség

A trazodont csak akkor szabad alkalmazni terhesség esetén, ha a várható előny indokolja a magzatot érő potenciális kockázatot.

Szoptató anyák

Szoptató anyák esetén a szoptatás folytatására/abba-

hagyására vagy a trazodon-kezelés folytatására/abba-hagyására vonatkozóan a döntést a szoptatás előnyének (a babára nézve) és a trazodon-kezelés előnyének (az anyára nézve) gondos mérlegelése mellett kell meghozni.

A TRAZODON HATÉKONYSÁGA AZ INSZOMNIÁHOZ TÁRSULT DEPRESSZIÓBAN

A trazodon hatékonysága az inszomniához társult depresszióban relatíve jól bizonyított. Egy szerkesztőségi cikk szerint: „A napjainkig végzett munka a mintaméret és a tervezés tekintetében korlátokat mutat, de az üzenet egységesnek tűnik – a trazodon javítja a depresszív zavarokkal küzdő betegek alvását. A szer javítja az alvásfolyamatosságát és fokozza a lassúhullámú alvás mértékét. Habár a visszamaradó szedáció korlátozhatja bizonyos betegek esetén a vegyület hasznosságát, a friss vizsgálatok eredményei szerint az alacsony dózisos gyakorta kevesebb mellékhatást okoztak. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a trazodon addiktív lenne” (Becker, 2004).

A nappali szedáció, mint az altató hatások járulékos hatása

Az előzőekben leírtak szerint is a leggyakoribb mellékhatás a nappali szedáció a szer alkalmazását követő napon. Ugyanakkor nem minden vizsgálat találta ezt a jelenséget jelentős mértékűnek (Metz és Shader, 1990). Walsh (Walsh, 2004) vizsgálatában 50-200 mg/die trazodonnal kezelt 29 páciens közül 2 (7%) esett ki aluszékonyság miatt.

A TRAZODON ALKALMAZÁSA OLYAN KÓRKÉPEKBEN, AMELYEKBE REGISZTRÁCIÓJA NEM TÖRTÉNT MEG

Alkoholfüggőség

Tapasztalati tény, hogy a trazodon, mint adjuváns szer, jó hatású alkoholfüggőség kezelésében (Ivanets et al., 1978), illetve megvonási szindrómában (Borras et al., 2006). Egy nyílt vizsgálat (25 előzetesen intenzív detoxikáláson átesett krónikus alkoholfüggő beteg) szerint a 3 hónapos trazodonkezelés (135 mg/die) szignifikánsan csökkenti az alkohol utáni vágyat, ugyanakkor az egyidejű depresszív és szorongásos tüneteket is (Janiri et al., 1998). Ugyancsak akut detoxikáláson átesett alkoholfüggő betegeknél 50-200 mg/die dózisban előnyös hatást mutatott az alváshatékonyság javításában poliszomnográfias, kettősvek,

placebokontrollos vizsgálatban (Le Bon et al., 2003). Ebben a 4 hétig tartó vizsgálatban a kezelés mind közvetlenül az első adag után, mind a kezelés teljes tartama alatt javította az alvashatékonyt, és az éjszakai felébredéseket valamint a nem REM alvás mértékét is csökkentette.

Az Egyesült Államokban végzett és az American Society of Addiction Medicine (Amerikai Addikciós Orvostan Társaság) több mint 500 tagját felölelő felmérés megvizsgálta az akut alkohol detoxikálást követő alvászavarok kezelését (Friedmann et al., 2003). A szakértők 38%-a fogadta el első választásként a trazodont, más antidepresszívumot és antihisztamin szert megelőzve.

Krónikus benzodiazepin-kezelés megszakítása, illetve benzodiazepin- függőség kezelése trazodonnal

Egy Anseau (Anseau és De Roeck, 1993) által végzett nyílt vizsgálat szerint 10 benzodiazepin-függő beteg képes volt fokozatosan abbahagyni a benzodiazepin-terápiát 300 mg/die (3x100 mg) állandó dózissal trazodonnal. A kezelést 2-4 hetes kórházi ápolással kezdték, majd járóbeteg ellátás keretében 300 mg/die dózissal folytatták. A terápiát havonta újraértékelték, a trazodon adagját az állapot függvényében fokozatosan csökkentették. Az egyéves utánkövetés alatt csak csekély/közepes mértékű, de minden esetben átmeneti megvonási tüneteket észleltek, miközben valamennyi beteg elhagyta a BZD-t, ugyanakkor trazodon-abúzsáról nem számoltak be. A betegek szorongása és depressziója is szignifikánsan javult az egyéves utánkövetés alatt.

Egy későbbi (kontrollal végzett) tanulmány, amelyben 100-500 mg/die trazodont alkalmaztak 1-2 hetes előkezelésként, majd 5 hétig a benzodiazepinek abbahagyását követően azt mutatta, hogy 36 trazodonnal kezelt betegből 23 (67%) képes volt abbahagyni a benzodiazepinek szedését, míg ugyanez az arány a 13 placebóval kezelt betegből mindössze 4 (31%) volt (Rickels et al., 1999).

MEGBESZÉLÉS

Az eddigi vizsgálatok, tapasztalatok szerint a trazodon alkalmas depresszióval komorbid valamint alvászavarral járó alkohol/drog/gyógyszer (elsősorban benzodiazepin) függő betegek kezelésére, különös tekintettel a megvonási szakaszra és a hosszútávú relapszus rizikójával járó hosszútávú terápiára (Frecka, 2010). Tapasztalatunk szerint – mivel a szer

viszonylag hamar javítja az alvászavart, a hangulatot és a közérzetet – a betegek egy része megfelelően kooperált. Jelenleg azonban nincs megfelelő protokoll, ugyanis megvonásban a monoterápia ez idő szerint gyakorlatilag nem valósítható meg, a hosszú távú kezelésben pedig statisztikailag szignifikáns adatokhoz szükséges számú beteg eddig nem volt összegyűjthető.

A trazodonnal kezelt betegek állapota klinikailag szignifikánsan javult és tartósabban, jobban is kooperáltak, a gyógyulási arány már ebben a korai szakaszban is jobbnak bizonyult közöttük, mint azelőtt más szerrel, illetve mint a jelenleg is más szerrel kezelték között. Mivel a szer javítja az alvást, a hangulatot, csökkenthető a betegek benzodiazepin-fogyasztása, így pedig csökken a visszaesési ráta és a túladagolás kockázata (amely pedig mindig növekszik visszaeséskor).

Tehát trazodonnal csökkenthető a függőség után mindig fennálló visszaesés veszélye, a szociális/pszichés konfliktushelyzetek és az egyébként szinte elkerülhetetlenül bekövetkező bio-pszicho-szociális krízis esélye is.

Nyilatkozat. Az elvégzett munkáért a szerző anyagi támogatást kapott a CSC Pharmaceuticals Hungary Kereskedelmi Kft-től. A publikáció tartalma nem szükségszerűen tükrözi a Szerkesztőbizottság álláspontját és nem jelent támogatást a márkanévek, kereskedelmi termékek vagy szervezetek nevének említése.

Levezetési cím: Funk Sándor, Egyesített Szent István és Szent László Kórház Merényi Gusztáv Kórháza, Pszichiátriai Osztály, Addiktológiai Részleg, 1097 Budapest, Nagyvárad tér 1.
e-mail: funkdr@freemail.hu

IRODALOM

- Agnoli, A., De Gregorio, M., Dionisio, A. (1984) Trazodone, a review of clinical literature and personal experience. *Psychopathology*, 17 Suppl 2:88-103.
- Anseau, M., De Roeck, J. (1993) Trazodone in benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry*, 54:189-91.
- Barnes, N. M., Sharp, T. (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38:1083-152.
- Becker, P. M. (2004) Trazodone as a hypnotic in major depression. *Sleep Med*, 5:7-8.
- Borras, L., de Timary, P., Constant, E. L., Huguélet, P., Eytan, A. (2006) Successful treatment of alcohol withdrawal with trazodone. *Pharmacopsychiatry*, 39:232.
- Celada, P., Puig, M., Amargos-Bosch, M., Adell, A., Artigas, F. (2004) The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci*, 29:252-65.
- de Jonghe, F., Swinkels, J. A. (1992) The safety of antidepressants. *Drugs*, 43 Suppl 2:40-6; discussion 46-7.
- Frecka, E. (2010) [Trazodone--its multifunctional mechanism of action and clinical use]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 12:477-82.

14. Friedmann, P. D., Herman, D. S., Freedman, S., Lemon, S. C., Ramsey, S., Stein, M. D. (2003) Treatment of sleep disturbance in alcohol recovery: a national survey of addiction medicine physicians. *J Addict Dis*, 22:91-103.
15. Funk, S. (1998) A drogbetegség szakaszai. *Belügyi Szemle*: 22-29.
16. Funk, S. (2000) Az addikció lefolyásának szabályszerűségei, különös tekintettel a függőségre. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2:91-103.
17. Funk, S. (2002) Új terápiás lehetőségek megvonási szindrómák kezelésében: a NASSA típusú mirtazapin. *A Magyar Pszichiátriai Társaság V. Nemzeti Kongresszusa*. Tihany.
18. Haria, M., Fitton, A., McTavish, D. (1994) Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging*, 4:331-55.
19. Ivanets, N. N., Igonin, A. L., Savchenko, L. M. Trazodone in chronic alcoholism. In: Morozov, G., Saarma, J., Silvestrini, B. (Eds.), *Depression and the role of trazodone in antidepressant therapy* Edizioni Luigi Pozzi, Rome; 1978, pp.105-108.
20. Janiri, L., Hadjichristos, A., Buonanno, A., Rago, R., Mannelli, P., de Risio, S. (1998) Adjuvant trazodone in the treatment of alcoholism: an open study. *Alcohol Alcohol*, 33:362-5.
21. Le Bon, O., Murphy, J. R., Staner, L., Hoffmann, G., Kormoss, N., Kentos, M., Dupont, P., Lion, K., Pelc, I., Verbanck, P. (2003) Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations. *J Clin Psychopharmacol*, 23:377-83.
22. Marzo, A., Uhr, M. R., Crestani, S. A four-way, crossover, single dose study on trazodone hydrochloride administered as immediate- and controlled release tablets (fasting and fed) – Clinical and Pharmacokinetic Report. I.P.A.S. SA, Institute for Pharmacokinetic and Analytical Studies Ligornetto, 2000.
23. Metz, A., Shader, R. I. (1990) Adverse interactions encountered when using trazodone to treat insomnia associated with fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol*, 5:191-4.
24. Monti, J. M., Jantos, H. (2006) Effects of the serotonin 5-HT_{2A/2C} receptor agonist DOI and of the selective 5-HT_{2A} or 5-HT_{2C} receptor antagonists EMD 281014 and SB-243213, respectively, on sleep and waking in the rat. *Eur J Pharmacol*, 553:163-70.
25. Odagaki, Y., Toyoshima, R., Yamauchi, T. (2005) Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT_{1A} receptors assessed by [³⁵S]GTPγS binding. *J Psychopharmacol*, 19:235-41.
26. Otani, K., Tanaka, O., Kaneko, S., Ishida, M., Yasui, N., Fukushima, Y. (1994) Mechanisms of the development of trazodone withdrawal symptoms. *Int Clin Psychopharmacol*, 9:131-3.
27. Rickels, K., Schweizer, E., Garcia Espana, F., Case, G., DeMartini, N., Greenblatt, D. (1999) Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology (Berl)*, 141:1-5.
28. Stahl, S. M. (1998) Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord*, 51:215-35.
29. Stahl, S. M. (2006) Trazodone: two antidepressant mechanisms may be better than one. Highlights: how much treatment does depression need? XIXth ECNP. Paris.
30. Uhr, M. R., Marzo, A., Dionisio, P. A comparative bioavailability study of trazodone following repeated 150 mg daily oral administration of two tablet formulations (immediate vs and controlled-release) in healthy volunteers – Clinical and Pharmacokinetic Report. I.P.A.S. SA, Institute for Pharmacokinetic and Analytical Studies Ligornetto, 2000.
31. Walsh, J. K. (2004) Drugs used to treat insomnia in 2002: regulatory-based rather than evidence-based medicine. *Sleep*, 27:1441-2.

Pharmacological treatment in alcohol-, drug- and benzodiazepine-dependent patients – the significance of trazodone

Currently detoxification of drug and alcohol dependent patients is pharmacologically unresolved, and long-term treatment following the acute phase is also not very successful including a high number of relapses. We would need medications that on the short term cease: the severe vegetative symptoms, the pain, the extremely distressing psychosyndrome characterised by restlessness, anxiety or acute depressive symptoms, and the craving. The optimal would be if there was one medication capable of simultaneously alleviating or diminishing all the above symptoms without causing dependency and preventing relapse in the long-term. Dependency is almost all cases accompanied by primary and/or secondary mood disorder or sleep disorder which should also be treated. It should be considered, however, that following withdrawal of the agent benzodiazepine dependency often develops. The serotonin antagonist and reuptake inhibitor (SARI) trazodone is effective in the treatment of depression accompanied by sleeping disorder and it has also shown efficacy in alcohol and benzodiazepine-dependency. Its administration may improve the efficacy of detoxification and treatment of following conditions, may decrease medication load and the risk of the development of benzodiazepine dependency. In our clinical practice we frequently use this agent to treat our patients simultaneously suffering from depression and addiction problems, gaining experience comparing it to other pharmacotherapies (benzodiazepines or other antidepressants). The medication is not approved for alcohol and drug dependence, however, treatment of comorbid conditions is not against the official recommendations. Our aim was, in addition to reviewing the literature, to share our experience which, although cannot be considered an evidence based study, we deemed worthy of publishing. We cannot, at this point, put forward a protocol addressing all related scientific problems and problems of off-label treatment, and we could not so far treat enough patients with trazodone so that our results would be statistically proven. "Acute" and long term treatment of dependency is not sufficiently effective with a substantial relapse rate, which is in part related to the lack of specific medication also for long term treatment. Among the available psychopharmacocons, trazodone is a possible choice, since, as based on patients' reports and clinical observations, improvement of their depressive conditions and sleep problems potentially decreases the risk of relapse of drug and alcohol dependence.

Keywords: depression, benzodiazepine-dependence, alcohol dependence, drug-dependence, sleeping problems