

Janusz Szyndler<sup>1</sup>, Anna Skórzewska<sup>2</sup>, Adam Płaźnik<sup>1,2</sup>

## Leki blokujące receptory serotoninowe oraz hamujące wychwyt zwrotny serotoniny (SARI) w terapii zaburzeń psychicznych

*Serotonin antagonists and reuptake inhibitors (SARI) in the treatment of mental disorders*

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

<sup>2</sup> Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### Streszczenie

Trazodon i nefazodon należą do grupy leków przeciwdepresyjnych o interesującym profilu farmakologicznym (SARI). Są to środki, które różnią się zarówno pod względem budowy chemicznej, jak i własności farmakologicznych od selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI), inhibitorów monoaminooksydazy i trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). W wielu testach przedklinicznych, jak i próbach klinicznych wykazano ich aktywność przeciwdepresyjną, przy zmniejszonej częstości działań niepożądanych, w porównaniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Siła działania przeciwdepresyjnego SARI jest porównywalna z SSRI oraz TLPD. Leki te działają także korzystnie w przypadku bezsenności związanej z depresją, lęku i wielu innych objawach towarzyszących depresji. Mechanizm działania SARI różni się od pozostałych leków przeciwdepresyjnych. Leki te blokują receptory 5-HT<sub>2</sub> a także hamują wychwyt zwrotny serotoniny.

W opracowaniu przedstawiono przegląd własności farmakologicznych a także wyników badań klinicznych SARI.

### Summary

SARIs (serotonin antagonists and reuptake inhibitors; nefazodone, trazodone) are new antidepressants with an interesting pharmacological profile. These antidepressant agents differ chemically and pharmacologically from selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRI), monoamine oxidase inhibitors, and tricyclic antidepressants (TCA). Nefazodone and trazodone are active in a number of preclinical tests for antidepressant activity, and show high clinical efficacy in the treatment of depression with a more favorable side-effect profile than classic drugs such TCA. SARI have mechanisms of action distinct from other antidepressive agents. These compounds are potent antagonists of 5-HT<sub>2</sub> receptors and inhibit serotonin transporter. Nefazodone blocks also norepinephrine transporter. SARI appeared effective in patients with major depression with efficacy similar to that of SSRI and TCA. SARI have been also reported to improve depression related insomnia, anxiety and many other secondary symptoms. This paper presents a review of pharmacological, pharmacokinetic and clinical profile of SARI. At the end, it is concluded that these agents present an interesting alternative for classical antidepressant drugs.

---

**Słowa kluczowe:** depresja, lęk, SARI, trazodon, nefazodon

**Key words:** depression, anxiety, SARI, trazodone, nefazodone

---

## Wstęp

Zaburzenia nastroju należą do najczęściej występujących chorób psychicznych. Na różne postacie depresji, jak się szacuje, choruje około 5% ludzi, w tym na chorobę afektywną dwubiegunową 1%. Ocenia się, że tylko 1/3 chorych jest prawidłowo leczona. Stan ten wynika z niewłaściwego odbioru społecznego chorych na chorobę psychiczną a także z powodu niewłaściwego rozpoznania schorzenia. Warto podkreślić, że niewłaściwe leczenie zaburzeń nastroju wiąże się z licznymi kosztami społecznymi, np. absencją chorobową w pracy, zmniejszoną wydajnością, czy też problemami w funkcjonowaniu rodzin. Ponadto duża grupa pacjentów, około 15%, w trakcie „dużego epizodu depresyjnego” podejmuje próby samobójcze (Pużyński, 1999).

Biorąc pod uwagę stosunkowo częste występowanie zaburzeń depresyjnych oraz ich duży wpływ na życie chorych ludzi, bardzo istotne jest ich skuteczne leczenie. Należy zwrócić uwagę, że ponad 60% pacjentów reaguje pozytywnie na monoterapię depresji, a u 90% udaje się uzyskać poprawę w wyniku stosowania różnych form leczenia, w tym politerapii. Niestety, dużym problemem pozostaje słaba współpraca pacjentów podczas leczenia, wynikająca z bardzo wielu przyczyn. Często pojawiającym się problemem jest zbyt wczesne odstawienie leków, związane z pojawieniem się działań niepożądanych. Dlatego bardzo ważne jest poszukiwanie leków, które byłyby nie tylko skuteczne ale równocześnie dobrze tolerowane przez pacjentów (Lin, 1995).

W chwili obecnej stosowanie większości leków przeciwdepresyjnych (LPD) związane jest z wieloma problemami takimi, jak np. ograniczoną skutecznością, długą latencją do wystąpienia efektu terapeutycznego, licznymi interakcjami z innymi lekami, czy też istotnymi efektami niepożądanymi.

## Mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych

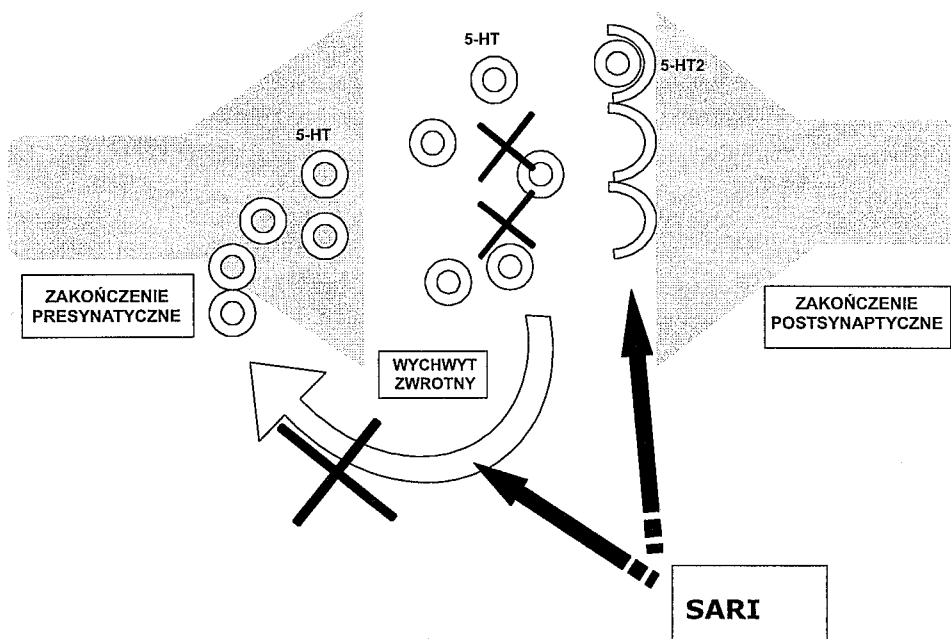
Obecnie w leczeniu depresji wykorzystuje się wiele grup leków, np: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SSRI), agoniści receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, selektywne inhibitory wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI), czy też inhibitory monoaminoooksydazy (iMAO). Powyższa klasyfikacja LPD opiera się na analizie ich bezpośredniego wpływu na układy receptorowe czy neuroprzekąźnikowe mózgu, natomiast właściwy mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych nie został do chwili obecnej precyzyjnie określony.

Pierwszymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu depresji były inhibitory monoaminoooksydazy oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizmy biochemiczne tych leków były źródłem tzw. monoaminergicznych teorii depresji opierających się na założeniu, że przyczyną choroby jest niedoczynność układów monoaminowych OUN. Zastosowanie TLPD hamujących wychwyt zwrotny serotoniny oraz noradrenaliny, bądź też inhibitorów monoaminoooksydazy wpływających na rozkład monoamin, powoduje wzrost stężenia monoamin w szczeli-

nach synaptycznych, prowadząc do nasilania czynności układu serotonergicznego i noradrenergicznego oraz stopniowego ustępowania objawów depresji. Niestety, istotny problem tej postaci farmakoterapii stanowi brak możliwości uzyskania szybkiej poprawy klinicznej przy jednoczesnym występowaniu rozlicznych działań niepożądanych. SSRI bardziej selektywnie niż TLPD wpływają na aktywność układu serotonergicznego mózgu.

Interesującą grupą leków wykorzystywanych w leczeniu depresji są pochodne triazolopirydyny, do których należą nefazodon i trazodon. Trazodon został zatwierdzony przez FDA kilkanaście lat temu, w 1981 roku, zaś nefazodon w 1994 roku. W Polsce dostępny jest jedynie trazodon. Leki te łączą dwa receptorowe mechanizmy działania: blokowanie wychwytu zwrotnego serotoniny oraz antagonizm wobec receptorów serotonergicznym 5-HT<sub>2</sub> (*Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor* – SARI) (Stahl, 2003). Farmakologiczne właściwości tych leków są złożone i przypominają w pewnym stopniu własności TLPD oraz innych leków o profilu przeciwdepresyjnym. Celem niniejszego opracowania jest przypomnienie i podsumowanie najważniejszych wiadomości dotyczących tej grupy leków.

Dokładny mechanizm działania SARI, jak wspomniano, polega na blokowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny oraz działaniu antagonistycznym na receptory 5-HT<sub>2</sub>. Siła blokowania wychwytu zwrotnego serotoniny przez SARI jest porównywalna do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Natomiast trazodon i nefazodon praktycznie nie działają na wychwyt dopaminy. Nefazodon wykazuje ponadto pewne działanie blokujące wychwyt zwrotny noradrenaliny, natomiast trazodon, co wykazano w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach, powoduje zwiększone uwalnianie NA z neuronów (Owen i in., 1997). Długoterminowe podawanie leków z tej grupy prowadzi do zmniejszenia liczby postsynaptycznych receptorów serotoninowych oraz β-adrenergicznych, tzn. zjawisk stanowiących istotne aspekty ich przeciwdepresyjnego działania (Stahl, 2003). Według jednej z teorii przyczyną występowania zaburzeń afektywnych, w tym depresji, jest wspomniane „wyczerpanie neuronów” monoaminergicznym, jak również regulacja w górę (up-regulation) postsynaptycznych receptorów monoaminergicznym (mechanizm kompensacyjny) (Stahl, 2003). Zastosowanie leków powodujących zablokowanie wychwytu zwrotnego serotoniny powoduje wzrost stężenia przekaźnika początkowo głównie w otoczeniu ciał neuronów serotoninowych oraz ich zakończeń dendrytycznych. Proces ten prowadzi do desensytyzacji hamujących autoreceptorów 5-HT<sub>1A</sub> oraz powolnego odhamowania czynności przekaźnictwa serotonergicznego (Stahl, 2003). Po normalizacji funkcji części presynaptycznej neuronów dochodzi do powolnego obniżenia liczby receptorów postsynaptycznych, jak również pojawienia się efektu terapeutycznego. Jak wspomniano, leki z grupy SARI działają w dwóch miejscach kluczowych dla uzyskania poprawy stanu psychicznego (rys. 1). SARI nie hamują izoenzymów MAO, jak również nie nasilają działania L-DOPA a także nie zaburzają przekaźnictwa cholinergicznego. Badania kliniczne wskazują na towarzyszącą im niską częstość występowania działań niepożądanych o charakterze cholinolitycznym takich jak zaburzenia widzenia, suchość w ustach czy retencja moczu.



Rys. 1. Mechanizm działania leków z grupy SARI. Synapsa serotonergiczna

Istotnym elementem działania SARI jest ich wpływ blokujący na receptory  $\alpha_1$  adrenergiczne oraz niewielkiego stopnia blokada receptorów histaminowych  $H_1$ . Leki należące do tej grupy różnią się pod tym względem. Trazodon blokuje receptory  $H_1$ , natomiast nefazodon jest tego działania pozbawiony. Blokowanie receptorów adrenergicznych, jak i histaminowych jest związane z działaniem sedatywnym i występowaniem skłonności do ortostatycznych spadków ciśnienia (Tab. 1).

Warty podkreślenia jest bardzo niewielki wpływ SARI na układ sercowo-naczyniowy. Wiąże się ten fakt z wspomnianym wyżej brakiem efektu cholinolitycznego. Nie stwierdzono ich istotnego wpływu na rytm serca, jedynie u osób z poprzednio stwierdzoną chorobą układu krążenia mogą spowodować pojawianie się zaburzeń rytmu. Stwierdza się także niewielkie wydłużenie odcinka QT w EKG, bez istotnego działania chinidynopodobnego oraz inotropowego. Blokowanie obwodowych receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych powoduje natomiast zmniejszenie presyjnej odpowiedzi naczyń na noradrenalinę, oraz prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Niedociśnienie (w tym hipotonia ortostatyczna) jest najczęściej występującym objawem niepożądanym po zastosowaniu trazodonu i występuje u około 5% pacjentów (Haria i in., 1994).

Wpływ SARI na układy hormonalne nie jest dobrze poznany. Istnieją prace wskazujące na obniżenie poziomu prolaktyny nawet po jednorazowej dawce leku (Rolandi i in., 1981). Zjawiska tego nie potwierdzono jednak w innych badaniach (Walsh i in., 1993).

Tabela 1. Profil receptorowy TLPD, SSRI i SARI

| Grupa           | Receptory<br>(działanie antagonistyczne) |      |    | Wychwyty monoamin |                |      |          |
|-----------------|--|------|----|-------------------|----------------|------|----------|
|                 | NA                                       | 5-HT | DA | $\alpha_1$        | H <sub>1</sub> | M    | $\sigma$ |
| <b>TLPD:</b>    |  |      |    |                   |                |      |          |
| - anitriptylina | +  | ++   | +  | +++               | ++++           | ++++ | -        |
| - imipramina    | +  | +    | -  | ++                | +              | ++   | -        |
| - nortriptylina | ++                                       | +    | +  | +                 | +              | ++   | -        |
| - klomipramina  | +  | +++  | -  | ++                | +              | ++   | -        |
| - doksepina     | +  | +    | +  | ++                | +++            | ++   | -        |
| - dezipramina   | +++                                      | -    | -  | +                 | -              | +    | -        |
| <b>SSRI:</b>    |  |      |    |                   |                |      |          |
| - fluoksetyna   | +  | +++  | -  | -                 | -              | -    | -        |
| - fluwoksamina  | -  | +++  | -  | +                 | -              | -    | +        |
| - paroksetyna   | +  | +++  | -  | -                 | +              | +    | -        |
| - sertralina    | -  | +++  | +  | -                 | -              | -    | +        |
| - citalopram    | -  | +++  | -  | -                 | -              | -    | -        |
| <b>SARI:</b>    |  |      |    |                   |                |      |          |
| - nefazodon     | +  | ++   | -  | +                 | -              | -    | -        |
| - trazodon      | -  | ++   | -  | +                 | +              | -    | -        |

Siła działania wg skali: - brak, + słabe, ++ średnie, +++ silne, ++++ bardzo silne

TLPD - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

SSRI - selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

SARI - antagoniści receptorów serotoninowych oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

$\alpha_1$  - receptory alfa, adrenergiczne

H<sub>1</sub> - receptory histaminowe H<sub>1</sub>

M - cholinergiczne receptory muskarynowe

$\sigma$  - receptory sigma

(wg Kostowski, 1998; Stahl, 2003)

Innym efektem działania SARI jest wpływ nasenny. Trazodon wydłuża całkowity czas snu, zmniejsza liczbę przebudzeń u pacjentów z depresją, nie wpływając na czas fazy REM, chociaż zmniejsza jej częstotliwość (Ware i in., 1990). Wpływ SARI na sen wydaje się być związany z blokowaniem receptorów  $\alpha_1$  oraz 5-HT<sub>2A</sub> (Ware i in., 1994). Ważnym efektem działania leków z omawianej grupy jest ich wpływ anksjolityczny (Casacalenda i in., 1998). Działanie takie jest obserwowane w badaniach na zwierzętach, jak również u ludzi z depresją i z objawami lęku. Dodatkowo trazodon wywiera efekt przeciwbólowy. Efekt ten był również, obserwowany zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i u ludzi. Wpływ przeciwbólowy wiąże się z pobudzeniem receptorów opioidowych m, a także z działaniem na układ serotonergiczny mózgu (Schreiber i in., 2000). Wykazano to działanie w wielu testach przedklinicznych, podobnie jak niewielki wpływ zwiotczający mięśnie szkieletowe (Battistella i in., 1993). Nie stwierdzono natomiast działania przeciwdrgawkowego SARI.

## Wskazania

SARI są wskazane w terapii tzw. „dużej” depresji z objawami lub bez objawów nasilonego lęku. Wydaje się, że są szczególnie skuteczne u pacjentów, u których występuje obniżenie nastroju połączone z dysforią, pobudzeniem lub zahamowaniem ruchowym, zmianami w łaknieniu, obniżeniem popędu płciowego, męczliwością, zaburzeniami snu, jak również z zaburzeniami koncentracji i myślami samobójczymi. Dotychczas stwierdzono jedynie pojedyncze przypadki wywołania jatrogennej manii u osób leczonych SARI (Zaphiris i in., 1996; Ali i in., 2003). To stwierdzenie wymaga jednak dalszej obserwacji, szczególnie w przypadku używania SARI w monoterapii depresji. Leki te są szczególnie skuteczne w przypadku depresji z lękiem, apatią, myślami samobójczymi. SARI mogą być także stosowane w farmakoterapii depresji w przypadku braku efektu po lekach z grupy SSRI, po co najmniej 8 tygodniowym okresie ich zastosowaniu (Fava, 2000). Skuteczność SARI została potwierdzona w badaniach przeprowadzonych przez okres 6–8 tygodni u chorych z depresją o umiarkowanym i ciężkim natężeniu. W większości badań klinicznych wykazano, że SARI są prawie tak samo skuteczne jak TLPD (Annseau i in., 1994). Nie zanotowano przy tym różnic w odpowiedzi na leczenie kobiet i mężczyzn, jak również osób w różnym wieku. SARI były wyraźnie lepiej tolerowane, rzadziej też występowały przypadki rezygnacji z leczenia, oraz notowano mniejszą częstość działań niepożądanych (Rickels i in., 1994).

Skuteczność nefazodonu zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu depresji potwierdziły długoterminowe badania kliniczne. Stosowanie leku przez okres 36 tygodni po uzyskaniu remisji powodowało istotnie niższą częstość nawrotów (Feiger i in. 1999). Podobne efekty przyniosło stosowanie nefazodonu przez okres 1 roku (Davis i in. 1997; Kent, 2000).

## SARI a inne leki przeciwdepresyjne

Badania porównawcze zwyczajowo stosowanych dawek SARI z TLPD w depresji wskazują na ich porównywalną skuteczność, przy niższej częstości działań niepożądanych. Początek działania klinicznego występuje podobnie szybko jak po TLPD. W związku z tym, że zaburzenia depresyjne mają zwykle charakter nawracający konieczne jest stosowanie leczenia podtrzymującego po ustąpieniu ostrych objawów. Wykazano, że SARI, podobnie jak i SSRI, czy niektóre TLPD, są lekami skutecznymi w profilaktyce nawrotu choroby afektywnej (Fredman i in., 1998).

Skuteczność leków z grupy SARI w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej jest zbliżona do skuteczności leków trój- i czteropierścieniowych (imi-pramina, amitryptylina), oraz nowych leków przeciwdepresyjnych (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna i bupropion) (Cunningham i in., 1994; Fontaine, 1993; Kent, 2000; Kent i in., 2002; Weisler i in., 1994). Na przykład, podobną skutecz-

ność w hamowaniu objawów depresji i lęku oraz zbliżoną tolerancję, wykazano dla trazodonu, mianseryny i maprotyliny (Altamura i in., 1989; Blacker i in., 1988). SARI w porównaniu z lekami I generacji (imipramina i amitryptylina) powodują wcześniejsze wystąpienie poprawy stanu klinicznego pacjentów. Osłabienie objawów depresji po podaniu trazodonu rozpoczynało się już po pierwszych 7 dniach leczenia, a działanie przeciwłękowe po 4 dniach (Ather i in., 1985). Skojarzenie trazodonu z przedstawicielem grupy SSRI (np. fluoksetyna, fluwoksamina), zwiększało skuteczność leczenia nie tylko depresji, ale także zaburzeń lękowych, chociaż nie jest powszechnie stosowane ze względów bezpieczeństwa (zespół serotoninergiczny) (Stahl, 2003).

Leki z grupy SARI są również stosowane w leczeniu zaburzeń lękowych: fobii, napadów paniki, ostrych reakcji na stres, zespole stresu pourazowego. Badania kliniczne stosowania trazodonu u osób cierpiących na agorafobię i lęk napadowy, wykazały znaczną poprawę stanu pacjentów po 8 tygodniach podawania leku (Mavissakalian i in. 1987). W badaniach klinicznych wykazano również skuteczność nefazodonu jako leku stosowanego w przypadku fobii społecznych (Van Ameringen i in 1999; Worthington i in 1998). Pozytywnie oceniono efektywność trazodonu i nefazodonu w łagodzeniu objawów stresu pourazowego oraz zaburzeń snu (Singereddy i in. 2002; Neylan i in 2003; Warner i in 2001). W wielu badaniach klinicznych po podaniu trazodonu i nefazodonu efekt przeciwłękowy występował znacznie szybciej niż w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych (zwłaszcza SSRI) (Angelink i in., 2001; Kent i in., 2002). Obserwacje kliniczne wykazały, że nefazodon i trazodon mogą zwiększać skuteczność leczenia lęku napadowego i lęku uogólnionego, nie powodując przy tym charakterystycznych dla SSRI objawów niepożądanych. Efekt ten wiąże się prawdopodobnie z blokowaniem receptorów  $5\text{-HT}_{2A}$  i  $5\text{-HT}_{2C}$ , które odpowiadają za niektóre działania niepożądane SSRI, np. dysfориę występującą na początku terapii (Stahl, 2003). Efektywność SARI w zaburzeniach emocjonalnych, np. lęku uogólnionym, jest porównywalna ze skutecznością benzodiazepin (diazepam, alprazolam, klorazepat) oraz trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (imipraminą) (Casacalenda i in., 1998). Leki z tej grupy stosuje się czasem w leczeniu schizofrenii. Objawy depresji związane z tą chorobą ulegają poprawie w wyniku stosowania SARI. Trazodon i nefazodon nie wpływają na objawy psychotyczne schizofrenii, zaobserwowano natomiast ich korzystny wpływ na objawy negatywne (Kent, 2000). Podsumowując, SARI mogą być stosowane jako leki pomocnicze w leczeniu pacjentów cierpiących na schizofrenię z objawami depresji. Natomiast stosowanie ich w przypadku zaburzeń psychotycznych bez objawów zaburzeń nastroju nie jest polecane.

Znane są także pojedyncze doniesienia na temat skuteczności SARI w leczeniu zespołów abstynencyjnych związanych z chorobą alkoholową. Podawanie trazodonu powodowało u tych pacjentów redukcję drżenia mięśniowego, symptomów depresji a także lęku (Janiri i in., 1998). Trazodon jest ponadto skuteczny w terapii uzależnienia od benzodiazepin, przebiegającego z zaburzeniami nastroju. Lek łagodzi objawy wynikające z odstawienia benzodiazepin: niepokój, lęk i zaburzenia

snu. Wpływa korzystnie na nastrój u osób, u których złe samopoczucie jest jedną z przyczyn uzależnienia (Weisler i in., 1994). W przeciwieństwie do większości leków przeciwłękowych i nasennych nie wywołuje tolerancji i nie ma działania uzależniającego (Stahl, 2003).

Stwierdzono także skuteczność SARI w leczeniu dyskinez indukowanych lekami. U pacjentów z dyskinezami wywołanymi L-DOPA obserwowano nawet 50% redukcję dyskinez szczególnie w obrębie twarzy, mięśni ust a także szyi. Zaobserwowano także zmniejszenie dyskinez indukowanych podawaniem haloperidolu, jednak zagadnienie to wymaga dalszych badań. (El-Awar i in., 1987).

### **Działania niepożądane SARI**

Ze względu na słaby wpływ na układ cholinergiczny leki z grupy SARI mają stosunkowo niewiele działań niepożądanych (Kent, 2000; Lader, 1987; Mann i in., 1981). Do najczęściej występujących objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem leków z tej grupy należą: senność, uczucie zmęczenia, bóle i zawroty głowy, osłabienie, oraz rzadziej nudności i suchość błon śluzowych jamy ustnej. Sporadycznie zaobserwowano również bezsenność, brak apetytu, wymioty, zaparcia lub biegunki (Kent, 2000).

Leki z grupy SARI w dawkach terapeutycznych nie wpływają na pracę serca i nie są uważane za kardi toksyczne (Fontaine, 1993). Z względu na blokowanie przez nie receptorów adrenergicznych  $\alpha_1$ , mogą wywoływać przejściowe ortostatyczne spadki ciśnienia z odruchową tachykardią (Kent, 2000). Objawy te korelują ze stężeniem leku w osoczu (Glassman, 1984). U chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego należy więc w czasie stosowania trazodonu odpowiednio zmniejszyć dawki leków hipotensyjnych. Stwierdzono nieliczne przypadki zaostżenia istniejącej wcześniej arytmii komorowej, mogące mieć związek z leczeniem trazodonem (Janowski i in., 1983). Sytuacje te są bardzo rzadkie, jednak u pacjentów z zaburzeniami rytmu i przewodzenia należy monitorować pracę serca. Nie zaleca się stosowania leków z grupy SARI u osób z zawalem serca i we wczesnym okresie po zawale (Fontaine, 1993).

Rzadki, aczkolwiek uciążliwy objaw niepożądany stosowania trazodonu stanowi priapizm, wynikający najprawdopodobniej z działania adrenolitycznego, a dokładnie blokowania receptorów  $\alpha_1$ . Powoduje to zachwianie równowagi między układem współczulnym a przywspółczulnym. Zaburzenia tego typu stwierdzano także w trakcie stosowania innych leków psychotropowych jak: tiorydazyna czy chlorpromazyna. Zwiastunem zaburzenia jest występowanie spontanicznych, przedłużających się erekcji. Zaprzestanie przyjmowania leku w tym okresie zwykle zapobiega rozwinięciu się priapizmu (Lader, 1987).

Bardzo istotnym problemem wynikającym ze stosowania nefazodonu, jest możliwość wystąpienia ostrego uszkodzenia wątroby. W niektórych przypadkach konieczna była nawet transplantacja wątroby. Opisano także zgony z tego powodu (Aranda-Michel i in., 1999). Zaburzenia funkcji wątroby stwierdzano również po



trazodonie. Były to jednak sporadyczne przypadki z objawami ustępującymi po odstawieniu leku (Rettman i in., 2001).

Brak jest danych dotyczących wpływu antagonistów receptora 5HT<sub>2</sub> i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny na zdrowie kobiet w ciąży i dzieci. Jednak w pojedynczych badaniach, w których brały udział kobiety stosujące zarówno nefazodon, jak i trazodon nie wykazano wzrostu częstości wad wrodzonych z zastrzeżeniem, że zbyt mała liczba osób biorących udział w badaniu nie pozwala na uogólnienie tych danych (Einarson i in., 2003). Jest to istotny problem, ponieważ w niektórych badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazano pewne działanie teratogenne SARI (Anasiewicz i in., 2000).

Leki te, podobnie jak inne działające ośrodkowo, wymagają ostrożnego stosowania u osób z zaburzeniami oddychania chociaż nie są znane wyniki badań na ten temat.

## Farmakokinetyka

SARI szybko i prawie całkowicie wchłaniają się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, jednak pokarm może powodować spowolnienie ich wchłaniania. Szczytowe stężenie leku we krwi występuje po około 1 h. Leki są metabolizowane w wątrobie i są transportowane do narządów wewnętrznych. SARI przechodzą łatwo przez barierę krew–mózg osiągając stężenie wyższe niż w surowicy. W badaniach na zwierzętach wykazano, że przechodzą także przez łożysko oraz do mleka osiągając tam stężenie odpowiadające około 10% stężenia w surowicy (Verbeeck i in., 1986). Wiązanie z białkami w obu przypadkach jest wysokie i sięga 89–99%.

Eliminacja trazodonu jest dwufazowa. Faza wstępna trwa około 3–6 h, po której następuje faza końcowa trwająca 5–9 h. Lek jest metabolizowany w wątrobie poprzez: hydroksylację, oksydację, n-oksydację, część metabolitów jest wydalana po sprzęgnięciu z kwasem glukuronowym. Około 70–75% podanej dawki usuwana jest z moczem w ciągu 72 godzin, głównie jako metabolity. Nefazodon jest szybko wchłaniany, ale równocześnie podlega intensywnemu metabolizmowi, dlatego jego całkowita biodostępność wynosi około 20%. Okres połowicznego półtrwania waha się między 11 a 23 h. Nefazodon jest metabolizowany w wątrobie do 3 biologicznie czynnych metabolitów: hydroksynefazodonu, triazolodionu, oraz podobnie jak trazodon, do m-CPP (m-chlorofenylpiperazyna). Metabolity działają podobnie do związków macierzystych. Siła ich działania jest generalnie mniejsza przy przedłużonym czasie eliminacji. Jedynie m-CPP ma odmienny profil farmakologiczny. Jest to związek, który jest agonistą receptorów 5-HT<sub>2C</sub> (związki macierzyste są antagonistami), których pobudzenie powoduje reakcje lękowe w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach (Caccia i in., 1981). Wydaje się jednak, że wpływ m-CPP na działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe SARI jest ograniczony z powodu niskich stężeń występujących w surowicy (około 1/10 do 1/100 stężenia związku macierzystego), a także względnie krótkiego okresu półtrwania (około 4–7 h) (Horst

i in., 1998). m-CPP jest metabolizowany przez CYP 2D6, dlatego u osób z obniżoną aktywnością tego izoenzymu, bądź też przy stosowaniu leków blokujących ten enzym może dochodzić do nadmiernego wzrostu jego stężenia.

## Interakcje farmakologiczne

Leki z grupy SARI mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami. Nefazodon jest inhibitorem izoenzymu wątrobowego CYP3A4, dlatego też łącznie stosowany z lekami metabolizowanymi przez ten enzym (terfenadyna, astemizol, pimozyd) może wywołać wzrost stężenia tych leków we krwi, nasilając ryzyko kardiotoxycyzności (Rotzinger i in., 2002). Nefazodonu nie należy stosować łącznie z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (amitryptylina, klomipramina, imipramina), ponieważ zwiększa ich stężenie we krwi (Kent, 2000). Nie stwierdzono występowania działań niepożądanych po podawaniu antagonistów receptora 5HT<sub>2A</sub> i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny z fenelzyną (nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy) i litem (Laroudie i in., 1999). Jednak nie zaleca się stosowania łącznego SARI z MAO, i do dwóch tygodni po ich odstawieniu, ze względu na możliwość groźnych dla życia interakcji (zespół serotoninowy) (Kent, 2000). W nielicznych przypadkach zaobserwowano wystąpienie tego zespołu po połączeniu SARI z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (Nisijima i in., 1996).

Podawanie SARI z lekami przeciwlękowymi: alprazolam, triazolam, buspiron również może spowodować wzrost ich stężenia we krwi (Kent, 2000). Stosowanie SARI łącznie z benzodiazepinami jest bezpieczne, należy jednak wziąć pod uwagę wzmożone działanie uspokajające i sedatywne. Przyjmowanie leków z grupy SARI równocześnie z substancjami wpływającymi depresyjnie na OUN, np. z alkoholem, może wybitnie spotęgować ich działania.

Trazodon może także nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe oraz lotnych środków znieczulających (Weisler i in., 1994). Stwierdzono możliwość interakcji farmakokinetycznej leków z grupy SARI z digoksyną i difenylhydantoiną, skutkującej wzrostem stężenia obu leków w surowicy (Rauch i in., 1984).

## Stosowanie

Zarówno trazodon, jak i nefazodon podaje się doustnie w 2 dawkach podzielonych. Równoczesne podawanie pokarmu zmniejsza biodostępność leku, jak również wydłuża czas wchłaniania. Jednak nie ma to znaczenia dla ich wpływu na efekt kliniczny (Kent, 2000). Stąd nie jest konieczne przyjmowanie leków na czczo. W związku z możliwością wystąpienia objawów zespołu serotoninowego nie należy łączyć tych leków z inhibitorami MAO I generacji (fenelzyna, tranilocypromina, izokarboksyzad). Rekomenduje się utrzymanie, co najmniej 2 tygodniowej przerwy pomiędzy SARI a inhibitorami MAO, oraz 1 tygodniowy odstęp

w stosowaniu MAO po SARI. Nefazodon jest przeciwwskazany u pacjentów otrzymujących leki antyhistaminowe, takie jak terfenadyna czy astemizol, a także cizapryd, pimozyd, z powodu możliwości blokowania metabolizmu tych leków i wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca (wydłużenie odcinka QT w EKG). Również nie poleca się łącznego stosowania karbamazepiny i nefazodonu z powodu zmniejszania jego stężenia w surowicy i osłabienia efektu przeciwdepresyjnego. Łączne stosowanie nefazodonu z alprazolamem czy triazolamem może spowodować wzrost stężenia benzodiazpin, dlatego poleca się podawanie alprazolamu w dawce zredukowanej o połowę.

Długość stosowania leków z grupy SARI powinna być zgodna z obecnymi standardami leczenia depresji. U osób w podeszłym wieku może być konieczne dostosowanie (zmniejszenie) dawek. Przedawkowanie objawia się uczuciem senności, utratą świadomości, nudnościami, wymiotami, suchością błon śluzowych jamy ustnej, zaburzeniami oddychania oraz drgawkami. Wskaźnik śmiertelności po celowym lub przypadkowym przedawkowaniu trazodonu jest jednak niewielki (Fontaine, 1993; Lader, 1987). Najwyższe opisane stężenie trazodonu w surowicy osiągnęło poziom 15000 i 19000 ng/ml. Jednocześnie wystąpiły zawroty głowy i ataksja (Hayes i in., 1986). Nie jest znane specyficzne antidotum.

W chwili obecnej lekarze nie dysponują „idealnym” lekiem przeciwdepresyjnym. W dalszym ciągu nie udało się stworzyć preparatów działających silnie i natychmiast po podaniu, po których nie stwierdzano by istotnych działań niepożądanych. Leki z grupy SARI również nie stanowią przełomu w leczeniu depresji. Wydaje się jednak, że są interesującą alternatywą dla lekarzy leczących zaburzenia afektywne ze względu na unikalny profil farmakologiczny i kliniczny, dobrą tolerancję i małą ilość działań niepożądanych.

## Piśmiennictwo

1. Agelink MW, Majewski T, Wurthmann, Postert T, Linka T, Klieser E.: Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone. *J Affect Disord* 2001, 62, 3, 187–199.
2. Alin S, Milev R.: Switch to mania upon discontinuation of antidepressant in patients with mood disorders: a review of the literature. *Can J Psychiatry* 2003, 48, 4, 258–264.
3. Altamura AC, Mauri MC, Rudas N, Carpiniello B, Montanini R, Perini M, Scapicchio PL, Hadjichristos C, Carucci G, Minervini M.: Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial. *Clin Neuropharmacol* 1989, 12 (Suppl. 1), 25–33.
4. Anasiewicz A, Klatka J, Tomaszewski T, Czabak-Garbacz R, Klepacki M, Buczarski B, Bentkowska Z.: Evaluation of influence of B-193 on palate development. *Teratology* 2000, 61, 6, 488.
5. Anseau M, Darimont P, Lecoq A, De Nayer A, Evrard JL, Kremer P, Devoitille JM, Dierick M, Mertens C, Mesotten F.: Controlled comparison of nefazodone and amitriptyline in major depressive inpatients. *Psychopharmacology* 1994, 115, 254–60.
6. Aranda-Michel J, Koehler A, Bejarano PA, Poulos JE, Luxon BA, Khan CM, Ee LC, Balistreri WF, Weber FL.: Nefazodone-induced liver failure: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999, 16, 130, 4, 285–288.

7. Ather SA, Ankier SI, Middleton RS.: A double-blind evaluation of trazodone in the treatment of depression in the elderly. *Br J Clin Pract* 1985, 39, 5, 192–199.
8. Battistella PA, Ruffilli R, Cernetti R, Petenazzo A, Baldin L, Bertoli S, Zacchello F.: A placebo controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine. *Headache* 1993, 33, 1, 36–39.
9. Blacker R, Shanks NJ, Chapman N, Davey A.: The drug treatment of depression in general practice: a comparison of nocte administration of trazodone with mianserin, dothiepin and amitriptyline. *Psychopharmacology (Berl)* 1988, 95 (Suppl), 18–24.
10. Caccia S, Ballabio M, Fanelli R, Guiso G, Zanini MG.: Determination of plasma and brain concentrations of trazodone and its metabolite, 1-m-chlorophenylpiperazine, by gas-liquid chromatography. *J Chromatogr* 1981, 210, 2, 311–318.
11. Casacalenda N, Boulenger JP.: Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder: clinical and theoretical implications. *Can J Psychiatry* 1998, 43, 7, 722–730.
12. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI, Fischer DE, Hearst E.: A comparison of venlafaxine, trazodone and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacology* 1994, 14, 99–106.
13. Davis R, Whittington B, Bryson HM.: Nefazodone. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of major depression. *Drugs* 1997, 53, 4, 608–36.
14. Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, Addis A, Matsui D, Johnson Y, Koren G.: A multi-centre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2003, 48, 2, 106–10
15. El-Awar M, Freedman M, Seeman P, Goldenberg L, Little J, Solomon P.: Response of tardive and L-dopa-induced dyskinesias to antidepressants. *Can J Neurol Sci* 1987, 14, 4, 629–31.
16. Fava M.: Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 (Suppl. 2), 10–12.
17. Feiger AD, Bielski RJ, Bremner J: Double blind, placebo substitution study of nefazodone in the prevention of relapse during continuation treatment of outpatients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1999, 14: 19–28.
18. Fontaine R.: Novel serotonergic mechanisms and clinical experience with nefazodone. *Clin Neuropharmacol* 1993, 16 (Suppl. 3), 45–50.
19. Fredman SJ, Rosenbaum JF.: Recurrent depression, resistant clinician? *Harv Rev Psychiatry*, 1998, 5, 281–285.
20. Glassman AH.: The new antidepressant drugs and their cardiovascular effects. *Psychopharmacol Bull* 1984, 2, 72–79.
21. Haria M, Fitton A, McTavish D.: Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging* 1994, 4, 4, 331–55.
22. Hayes PE, Krostoff CA.: Adverse reactions to five new antidepressants. *Clin Pharm* 1986, 5, 6, 471–480.
23. Horst WD, Preskorn SH.: Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affect Disord* 1998, 51, 3, 237–54.
24. Janiri L, Hadjichristos A, Buonanno A, Rago R, Mannelli P, de Risio S.: Adjuvant trazodone in the treatment of alcoholism: an open study. *Alcohol Alcohol* 1998, 33, 4, 362–5.
25. Janowski D, Curtis G, Zisook S, Kuhn K, Resovsky K, Le Winter M.: Ventricular arrhythmias possibly aggravated by trazodone. *Am J Psychiatry* 1983, 140, 796–797.
26. Kent JM.: SnaRIs, NaSSAs, and NaRIs: a new agents for treatment of depression. *Lancet* 2000, 355, 9207, 911–918.
27. Kent JM, Mathew SJ, Gorman JM.: Molecular Targets in the treatment of anxiety. *Biol Psychiatry* 2002, 52, 1008–1030.
28. Kostowski W.: *Farmakologia*. PZWL 1998, wyd I.
29. Lader M.: Recent experience with trazodone. *Psychopathology* 1987, 20 (Suppl. 1), 39–47.
30. Laroudie C, Salazar DE, Cosson JP, Chevart B, Girault J, Ingrand I, Decourt JP.: Pharmacokinetic evaluation of co-administration of nefazodone and lithium in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1999, 54, 12, 923–928.

31. Linn EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E, Robinson P.: The role of primary care physician patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 1995, 33, 1, 67–74.
32. Mann JJ, Georgotas A, Newton R, Gershon S.: A controlled study of trazodone, imipramine, and placebo in outpatients with endogenous depression. *J Clin Psychopharmacol* 1981, 1, 2, 75–80.
33. Mavissakalian M, Perel J, Bowler K, Delay R.: Trazodone in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic disorders. *Am J Psychiatry* 1987, 144, 6, 785–7.
34. Neylan TC, Lenoci M, Maglione ML, Rosenlicht NZ, Leykin Y, Metzler TJ, Schoenfeld FB, Marmar CR.: The effect of nefazodone on subjective and objective sleep quality in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2003, 64, 4, 445–50.
35. Nisijima K, Shimizu M, Abe T, Ishiguro T.: A case of serotonin syndrome induced by concomitant treatment with low-dose trazodone and amitriptyline and lithium. *Int Clin Psychopharmacol* 1996, 11, 4, 289–290.
36. Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB.: Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharm Exp Ther* 1997, 283, 1305–1322.
37. Pużyński S.: Depresje i zaburzenia afektywne. PZWŁ 1999, wyd II.
38. Rauch PK, Jenike MA.: Digoxin toxicity possibly precipitated by trazodone. *Psychosomatics* 1984, 25, 4, 334–335.
39. Rettman KS, McClintock C.: Hepatotoxicity after short-term trazodone therapy. *Ann Pharmacother* 2001, 35, 12, 1559–1561.
40. Rickels K, Schweizer E, Clary C, Fox I, Weise C.: Nefazodone and imipramine in major depression: a placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1994; 164, 802–5.
41. Rolandi E, Magnani G, Milesi GM, Barreca T.: Effect of a psychoactive drug, trazodone, on prolactin secretion in man. *Neuropsychobiology* 1981, 7, 1, 17–9.
42. Rotzinger S, Baker GB.: Human CYP3A4 and the metabolism of nefazodone and hydroxynefazodone by human liver microsomes and heterologously expressed enzymes. *Eur Neuropharmacol* 2002, 12, 91–100.
43. Schreiber S, Backer MM, Herman I, Shamir D, Boniel, Pick CG.: The antinociceptive effect of trazodone in mice is mediated through both m-opioid and serotonergic mechanisms. *Behavioural Brain Research* 2000, 114, 51–56.
44. Singareddy RK, Balon R.: Sleep in posttraumatic stress disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2002, 14, 3, 183–190.
45. Stahl SM.: Podstawy psychofarmakologii depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej. 2003, a-medica press.
46. Walsh AE, Hockney RA, Campling G, Cowen PJ.: Neuroendocrine and temperature effects of nefazodone in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1993, 33, 2, 115–9.
47. Ware JC, Pittard JT.: Increased deep sleep after trazodone use: a double blind placebo-controlled study in healthy adults. *J Clin Psychiatry* 1990, 51, 18–22.
48. Ware JC, Rose FV, McBrayer RH.: The acute effects nefazodone, trazodone and buspirone on sleep and sleep-related tumescence in normal subjects. *Sleep* 1994, 17, 6, 544–550.
49. Warner MD, Dorn MR, Peabody CA.: Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with insomnia or nightmares. *Pharmacopsychiatry* 2001, 34, 4, 128–31.
50. Weisler RH, Johnston JA, Linberry CG, Samara B, Brannonier RJ, Billow AA.: Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994, 14, 3, 170–179.
51. Worthington JJ 3<sup>rd</sup>, Zucker BG, Fones CS, Otto MW, Pollack MH.: Nefazodone for social phobia: a clinical case series. *Depress Anxiety* 1998, 8, 3, 131–3
52. Van Ameringen M, Mancini C, Oakman JM.: Nefazodone in social phobia. *J Clin Psychiatry* 1999, 60, 2, 96–100
53. Verbeek RK, Ross SG, McKenna EA.: Excretion of trazodone in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1986, 22, 367–70.
54. Zaphiris HA, Blaisdell GO, Jermanin DM.: Probable nefazodone induced mania in a patient with unreported bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1996, 8, 4, 207–210.