

# آشنایی با داروی ضد افسردگی ترازودون

دکتر سیدمهدی موسوی، دکتر رضا رحیمی، دکتر نرگس موسوی

شرکت لابراتوارهای رازک

ضدافسردگی مثل آمی تریپتیلین وایمی پرامین، دارای اثر آنتی کولینرژیک زیادی هستند ولی داروهای ضد افسردگی جدیدتر مثل فلوکستین و ترازودون اثر آنتی کولینرژیک قابل توجهی ندارند. اثر سداتیو ترازودون در مقایسه با اثرات سداتیو فلوکستین و سرتالین (با رتبه ۰ و +) قابل توجه می باشد.

علاوه بر مهار Reuptake سروتونین، ترازودون و متابولیت آن اثر پارشیال آگونیستی روی گیرنده 5HT<sub>1A</sub> دارد (۱، ۲). هم چنین به دلیل اثر آنتاگونیستی روی گیرنده های  $\alpha_1$  آدرنرژیک، باعث افزایش آزادسازی نورآدرنالین می شود، به همین دلیل با مصرف درازمدت این دارو، تعداد گیرنده های  $\alpha_1$ -آدرنوسپتور در سیناپس های آدرنرژیک

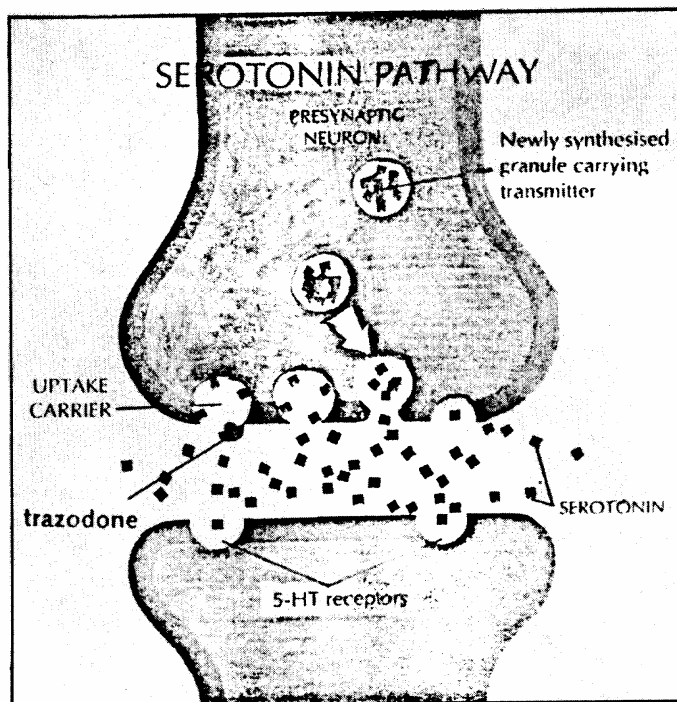
ترازودون (Trazodone) از دهه ۱۹۸۰ به عنوان داروی ضد افسردگی نسل دوم، وارد بازار دارویی کشورهای مختلف گردید. این دارو در افسردگی درون‌زا موثر بوده و خاصیت ضداضطرابی نیز دارد.

ترازودون مشتق تری‌آزولوپیریدین بوده و در گروه داروهای ضد افسردگی حلقوی و زیر گروه هتروسیکلیک‌ها قرار دارد (۱، ۲). ترازودون مهارکننده به طور نسبی انتخابی Reuptake سروتونین (5HT) است. اگر از لحاظ قدرت مهار Reuptake سروتونین، به ترازودون رتبه (Score) داده شود، رتبه فلوکستین و سرتالین، به ترتیب ۲+ و ۴+ خواهد بود. ترازودون خاصیت آنتی کولینرژیک کم و اثر سداتیو شدید دارد. داروهای مرسوم

### فارماکوکینتیک ترازودون

ترازودون تقریباً به طور کامل و به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود. با حضور غذا در معده، جذب دارو تحت تاثیر قرار می‌گیرد به طوری که مصرف آن بلافاصله پس از صرف غذا، منجر به کاهش حداکثر غلظت خونی دارو می‌شود. حداکثر غلظت خونی ترازودون در صورت مصرف دارو با معده خالی، پس از یک ساعت و در صورت مصرف دارو همراه با غذا، پس از ۲ ساعت، به وجود می‌آید. اثر درمانی دارو، پس از ۲ تا ۴ هفته از شروع مصرف دارو ظاهر می‌گردد. ۸۵ تا ۹۵ درصد دارو به

کاهش می‌یابد. مدت زمان لازم برای بروز down-Regulation گیرنده‌های آدرنرژیک، تقریباً معادل زمان لازم برای بروز اثرات ضد افسردگی است (۱). بنابراین، آنچه درباره ترازودون مهم می‌باشد، اثر هم زمان دارو در سیناپس‌های سروتونینی و نورآدرنالین است که هر دو آنها نیز در بروز اثرات ضد افسردگی و ضد اضطرابی دخیل می‌باشند (۱). در بیماران افسرده‌ای که دچار اضطراب، هیجان و بی‌خوابی هم هستند، انتخاب ترازودون برای درمان، مناسب است (۱).



شکل ۱- مهار انتخابی uptake سروتونین توسط ترازودون باعث غلظت سیناپسی، بیشتر سروتونین و افزایش انتقال سروتونرژیک می‌گردد.

پروتئین‌های پلاسما متصل شده و به مقدار زیاد در کبد متابولیزه می‌شود. متابولیسم دارو به صورت N-اکسیداسیون، هیدروکسیلاسیون و کونژوگاسیون می‌باشد. یکی از متابولیت‌های ترازودون، متا-کلروفنیل پی‌پرازین است که خاصیت فارماکولوژیک هم دارد. نیمه عمر پلاسمایی دارو ۴ تا ۸ ساعت است و به طور عمده از طریق ادرار و مقداری نیز از طریق مدفوع، دفع می‌شود (۴، ۵). ترازودون به مقدار کم در شیر، ترشح می‌گردد.

### موارد مصرف بالینی و دوز درمانی ترازودون

ترازودون در درمان افسردگی به خصوص افسردگی همراه با اضطراب، رفتار تهاجمی، اختلالات پانیک، میدان ترسی (Agoraphobia) همراه با حملات پانیک و بی‌خوابی، مورد مصرف قرار می‌گیرد. در بچه‌ها و افراد بزرگسال مبتلا به (Obsessive - OCD) Coimpulsive disorder به ویژه در مواردی که بیمار مبتلا به OCD به داروهای مهارکننده انتخابی Reuptake سروتونین و رفتار درمانی، مقاوم است، ترازودون اثرات سودمندی را نشان داده است (۱، ۲، ۵، ۶).

دوز خوراکی ترازودون در بزرگسالان، ۱۵۰ میلی‌گرم در روز و در سه دوز منقسم می‌باشد و سپس به فاصله هر ۳ تا ۴ روز ۵۰ میلی‌گرم به مقدار مصرف روزانه اضافه می‌شود تا حداکثر به ۴۰۰ میلی‌گرم در روز در بیماران سرپایی و ۶۰۰ میلی‌گرم در روز در بیماران بستری برسد (۵). پیشنهاد شده در سالمندان و افراد حساس، مصرف دارو با ۱۰۰ میلی‌گرم در روز شروع

گردیده و حداکثر دوز روزانه، ۳۰۰ میلی‌گرم در روز باشد.

دوز ترازودون در گروه سنی ۱۸-۶ سال، ۲-۱/۵ mg/kg/day است که در دوزهای منقسم تجویز می‌شود. سپس هر ۴ هفته دوز به تدریج افزایش می‌یابد تا حداکثر به ۶ mg/kg/day برسد که این دوز در سه وعده تجویز می‌گردد.

در بی‌خوابی‌های مزمن، دوز پیشنهادی ترازودون ۵۰-۲۵ میلی‌گرم یک ساعت قبل از خواب است (۶). گاهی همراه مهارکننده‌های MAO (Monoamin oxidase) که منجر به اختلال در خواب می‌شوند، مصرف می‌گردد (۴).

### اشکال دارویی ترازودون در ایران

ترازودون به شکل قرص خوراکی روکش‌دار ۵۰ میلی‌گرم به صورت ملح هیدروکلراید در بازار دارویی ایران موجود می‌باشد.

### عوارض جانبی ترازودون

شایع‌ترین اثرات جانبی ترازودون تسکین روانی (سدیشن)، سرگیجه، خواب آلودگی، هیپوتانسیون و تهوع است. در مقایسه با داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، تقریباً اثرات آنتی‌کولینرژیک ندارد. عوارض قلبی - عروقی در ترازودون نسبت به ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای کمتر مشاهده شده است. مهم‌ترین عوارض قلبی - عروقی گزارش شده شامل: فیبریلاسیون دهلیزی، برادیکاردی، ایست قلبی، درد سینه، هیپوتانسیون و انفارکتوس میوکارد (MT) هستند.

گزارشی مبنی بر اثرات منفی ترازودون در کودکان شیرخوار وجود ندارد.

#### تداخلات دارویی ترازودون (۴)

۱- اثرات ضد فشارخون کلونیدین را مهار می‌کند.

۲- همراه الکل، به مهارت حرکتی، آسیب بیشتری می‌رساند.

۳- در مصرف توام دارو با فلوکستین، غلظت پلاسمایی ترازودون افزایش می‌یابد.

۴- در مصرف همزمان با مهارکننده‌های MAO، باعث بروز سندرم سروتونرژیک کشنده می‌شود.

۵- در مصرف همزمان با نورولپتیک‌ها، باعث تشدید هیپوتانسیون می‌گردد.

۶- در مصرف همزمان با فنی‌توپین، غلظت خونی و سمیت فنی‌توپین را افزایش می‌دهد.

#### منابع:

1. Azzaro AJ et al. Trazodone. In : Craig CR (Ed). Modern pharmacology with clinical applications. 5th ed. Philadelphia: Lippincott - Raven; 1997: 417.
2. Warsh et al. Antidepressants. In: Principals of Medical Pharmacology 1998, pp: 345 - 361.
3. Kutcher SP. Child and Adolescent psychopharmacology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997: 157 & 335.
4. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 7th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1997: 483 - 495.
5. Ellswort AJ. Medical Drug Reference. 1997, pp: 891 - 892.
6. Leonard BE. Fundamentals of Psychopharmacology. 1993, pp: 68.
7. Jones SP. Ejaculatory Inhibition with Trazodone: J Clin Psychopharmacol. 1984; 4: 279 - 281.

غوارض گوارشی دارو به طور عمده اسهال و احساس طعم نامطبوع در دهان می‌باشد (۴). گزارش‌هایی مبنی بر ایجاد پریاپیسم، در مورد ترازودون وجود دارد که ۱ تا ۲ هفته پس از درمان با دوزهای استاندارد به وجود می‌آید. البته این عارضه چندان شایع نیست ولی یک عارضه جدی بوده و در یک سوم موارد برای بهبود بیمار، ممکن است نیاز به عمل جراحی باشد (۷، ۱). بثورات جلدی، خارش و طاسی، گاهی بروز می‌کند.

#### نکات مهم درباره ترازودون (۵)

۱- ترازودون داروی ضد افسردگی با خاصیت سداتیو بالا بوده و اثرات قابل توجه آنتی‌کولینرژیک ندارد.

۲- برای درمان افراد مسنی که بروز خاصیت تسکین روانی دارو در آنها مطلوب است، انتخاب خوبی می‌باشد.

۳- بهتر است همراه با غذا خورده شود.

۴- هنگام رانندگی یا سایر کارهایی که به هوشیاری نیاز دارند باید با احتیاط مصرف گردد.

۵- در مواردی که بیمار سابقه بیماری‌های قلبی - عروقی هم دارد، باید با احتیاط مصرف شود.

#### مصرف ترازودون در دوران حاملگی و شیردهی

در طبقه‌بندی داروها جهت مصرف در دوران حاملگی، در گروه C قرار دارد. این دارو در شیر ترشح می‌شود. بنابراین، در بچه‌های شیرخوار می‌تواند اثراتی داشته باشد ولی