

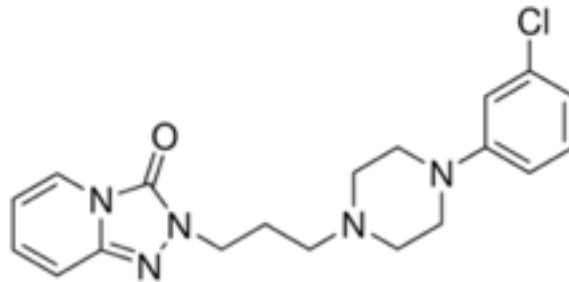
ยานำรู้

Trazodone

กนกวรรณ ส่องสุข, ภ.บ.*

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า

สูตรโครงสร้าง



• HCl

รูปที่ 1

ชื่อสามัญทางยา (generic name)

Trazodone Hydrochloride

ชื่อการค้า (trade name)

Trazodone[®], Desirel[®], Desyrel[®], Trazo[®],
Trazodone Pharnasant[®], Zorel[®], Zodonrel[®]

รูปแบบของยา (dosage form)

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 50 มิลลิกรัม, 100
มิลลิกรัม

ประเภทของยา

ประเภทตามโครงสร้าง : Triazolopyridine
antidepressantประเภทตามกลไกการออกฤทธิ์ : Serotonin
Receptor Antagonist and Reuptake Inhibitor
(SARI)

ข้อบ่งใช้ (indication)

รักษาภาวะซึมเศร้า (depressive disorder)
รักษาอาการนอนไม่หลับ (insomnia) (off-
labeled use)

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

ยา trazodone มีโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของ
triazopyridine (รูปที่ 10) โดยยาจะจับกับตัวรับซีโร
โทนิน (serotonin receptor) ในสมอง มีผลยับยั้ง
การดูดกลับของสารสื่อประสาทซีโรโทนิน ที่เซลล์
ประสาทก่อนไซแนปส์ (presynaptic neurons) ส่ง
ผลให้ระดับซีโรโทนินที่บริเวณดังกล่าวเพิ่มขึ้น จน
เกิดสมดุลในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าซึ่งมีระดับซีโรโทนิน
ต่ำกว่าปกติ นอกจากนี้ยังมีผลทำให้ผู้ป่วยนอน
หลับได้ดีขึ้นอีกด้วย

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

การดูดซึม (absorption)

รูปแบบเม็ดยา	T _{max} (ชั่วโมง)	BA (ร้อยละ)	ผลของอาหาร
Immediate release tablet	1 (เมื่อรับประทานขณะท้องว่าง)	65	เพิ่มการดูดซึม แต่มีผลลด C _{max} และยืดระยะเวลาของ T _{max}
	2 (เมื่อรับประทานร่วมกับอาหาร)		
Extended-release tablet	9		C _{max} เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 86

T_{max}: Time of maximal concentration; BA: Bioavailability C_{max}: Maximal concentration

การกระจายยา (distribution)

ยา trazodone สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ดี มีค่า Protein binding ร้อยละ 89 – 95 และค่า volume of distribution (Vd) 0.47 – 0.84 ลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

เมตาบอลิซึม (metabolism)

ยา trazodone ถูกเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) เป็นหลัก ผ่านกระบวนการ hydroxylation, N-dealkylation, N-oxidation และการตัดวงแหวน pyridine กระบวนการทั้งหมดดังกล่าวเกิดขึ้นที่ตับ ได้สารเมตาบอไลต์ที่ยังมีฤทธิ์อยู่ (active metabolite) ชื่อว่า m-chlorophenylpiperazine (m-CPP) โดยสาร m-CPP บางส่วนอาจเข้าสู่กระบวนการ conjugation ผ่านเอนไซม์ CYP 2D6 ต่อ ได้สาร Oxotrazolopyridinpropionic acid ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolite)

การขจัดยาออกจากร่างกาย (elimination)

ยา trazodone ถูกขับออกจากร่างกายทั้งทางปัสสาวะและอุจจาระ โดยขับออกทางอุจจาระร้อยละ 21 และทางปัสสาวะร้อยละ 70 – 75 โดยมีเพียงร้อยละ 0.13 ที่ขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางเคมี

ยา Trazodone มีค่า Renal clearance อยู่ที่ 3 - 5.3 ลิตรต่อชั่วโมง และค่า Total body

clearance อยู่ที่ 5.3 ลิตรต่อชั่วโมง

ยาในรูปแบบ Immediate release มีค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยา (Elimination half-life: T_{1/2}) เท่ากับ 7 ชั่วโมง ส่วนรูปแบบ Extended-release ค่า T_{1/2} เท่ากับ 10 ชั่วโมง

ขนาดการรักษาและการบริหารยา (dosage and administration)

ภาวะซึมเศร้า

รูปแบบยาเม็ดชนิดปลดปล่อยตัวยาทันที (immediate-release tablets)

ขนาดเริ่มต้นวันละ 150 มิลลิกรัม โดยแบ่งรับประทานหลังมื้ออาหาร อาจปรับเพิ่มขนาดยาเมื่อผู้ป่วยมีภาวะทนต่อยา (tolerance) หรือใช้ยาขนาดเดิมแต่ไม่ให้เกิดผลการรักษา โดยค่อยๆ ปรับเพิ่มวันละ 50 มิลลิกรัม ทุก 3-4 วัน เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น จึงปรับค่อยๆ ลดขนาดยาให้ต่ำที่สุดที่สามารถควบคุมอาการของผู้ป่วยได้ (lowest-effective maintenance dose)

ขนาดยาสูงสุด

400 มิลลิกรัม ต่อวัน สำหรับผู้ป่วยนอก
600 มิลลิกรัม ต่อวัน สำหรับผู้ป่วยใน

รูปแบบยาเม็ดชนิดค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยา (extended-release tablets)

ขนาดเริ่มต้นวันละ 150 มิลลิกรัมรับประทานขณะท้องว่างตอนเย็นหรือก่อนนอน อาจ

ปรับเพิ่มขนาดยาวันละ 75 มิลลิกรัม ทุก 3 วัน เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น จึงปรับค่อยๆ ลดขนาดยาให้ต่ำที่สุดที่สามารถควบคุมอาการของผู้ป่วยได้ (lowest-effective maintenance dose)

ขนาดยาสูงสุด : 375 มิลลิกรัม ต่อวัน

อาการนอนไม่หลับ : รับประทาน 50 ถึง 100 มิลลิกรัม 1 ชั่วโมง ก่อนนอน

การปรับขนาดยา (dose adjustment)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต ส่วนในภาวะหรือโรคร่วมอื่นๆ ยังไม่มีข้อมูล

อาการไม่พึงประสงค์ (adverse reactions)

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงและพบได้บ่อย (common)

ท้องผูก (ร้อยละ 7 – 8) ท้องเสีย (ร้อยละ 9) คลื่นไส้ (ร้อยละ 21) อาเจียน (อย่างน้อยร้อยละ 1) ปากแห้ง (ร้อยละ 14 – 33.8) ปวดหลัง (ร้อยละ 5) มีภาวะสับสน (ร้อยละ 5.7) วิงเวียนศีรษะ (ร้อยละ 25) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 9.9 – 33) นอนไม่หลับ (ร้อยละ 6.4) ง่วงซึม (ร้อยละ 23.9 – 46) ตาพร่ามัว (ร้อยละ 5 – 14.7) ผื่นร่าย (ร้อยละ 5.1) รู้สึกประหม่า กระวนกระวาย (ร้อยละ 6.4 – 14.8) รู้สึกอ่อนแรงเหนื่อยล้า (ร้อยละ 5.7 – 15)

อาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (severe)

หัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันต่ำ (ร้อยละ 3.8 – 7) Prolonged QT interval, Torsades de pointes

ภาวะภูมิไวเกินจากการแพ้ยา (น้อยกว่าร้อยละ 1)

ภาวะชัก กลุ่มอาการซีโรโทนิน (serotonin syndrome)

มีความคิดฆ่าตัวตายและฆ่าตัวตาย

ภาวะองคชาติแข็งค้าง (priapism)

ข้อควรระวัง (precautions)

- ช่วง 2 - 3 เดือนแรกของการใช้ยา trazodone หรือช่วงที่มีการปรับขนาดยา ผู้ป่วยมักจะมีความคิดฆ่าตัวตาย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยที่อายุน้อย เด็ก และวัยรุ่น จึงควรติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด

- ไม่ควรใช้ยา trazodone ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่เพิ่งแสดงอาการ และหากจำเป็นต้องใช้ยา trazodone ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจ ควรติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด

- ผู้ป่วยที่รับประทานยาลดความดัน หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา trazodone ร่วมด้วย ควรติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดเพื่อปรับขนาดยา trazodone ให้เหมาะสม เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) หรืออาการความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension) ตลอดจนอาการหน้ามืดเป็นลม (syncope)

- การใช้ยา trazodone ร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP 3A4 ผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมต่ำ (hypokalemia) ผู้ป่วยที่มีภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) ผู้ป่วยที่มีประวัติเสี่ยงต่อการเกิด prolonged QT interval หรือกำลังใช้ยาที่มีผลทำให้เกิดภาวะ ดังกล่าว จะเสี่ยงต่อการเกิด torsades de pointes และทำให้เสียชีวิตทันทีได้

- ในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ (volume depletion) หรือผู้ป่วยสูงอายุที่มีการใช้ยาขับปัสสาวะ การใช้ยา trazodone อาจทำให้เกิด syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) ส่งผลให้ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) แพทย์ควรพิจารณาหยุดยาทันทีหากผู้ป่วยมีอาการแสดงของภาวะ hyponatremia

- ยา trazodone เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ยา ASA ยา warfarin ตลอดจนยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่นๆ

- ยา trazodone เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดต้อหินแบบมุมปิด (closed angle glaucoma) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงอยู่แล้ว

- ผู้ป่วย sickle cell anemia, multiple myeloma, leukemia และผู้ที่มีความผิดปกติขององคชาติ มีโอกาสเกิดภาวะ priapism มากขึ้น เมื่อใช้ยา trazodone

- ติดตามอาการในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด serotonin syndrome อย่างใกล้ชิดและหยุดยาทันทีเมื่อสงสัยว่ามีอาการมักเกิดในผู้ป่วยที่ใช้ยา trazodone ควบคู่กับยาที่มีผลกับระดับ serotonin ยากลุ่มดังกล่าว เช่น ยากลุ่ม triptan, ยาต้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic, fentanyl, lithium, tramadol, buspirone, tryptophan, St John's wort, MAOIs methylene blue IV และ linezolid เป็นต้น

- ผู้ป่วยที่มีแผนจะผ่าตัด ควรหยุดยาก่อนการผ่าตัดเป็นระยะเวลาที่นานที่สุดที่เป็นไปได้

- การหยุดยาทั้งหมดทันที อาจทำให้เกิดอาการถอนยาได้

Pregnancy category: C

ข้อห้ามใช้ (contraindications)

ห้ามใช้ร่วมกับยากลุ่ม MAOI, ยา linezolid ยา saquinavir/ritonavir และ methylene blue (สามารถใช้ในผู้ป่วยที่รับประทานยากลุ่ม MAOI ได้ ก็ต่อเมื่อหยุดยา MAOI ไปแล้วอย่างน้อย 14 วัน)

การเก็บรักษา (storage)

เก็บยาที่อุณหภูมิ 15 – 30 องศาเซลเซียส

การศึกษาวิจัยทางคลินิก (Clinical trial)

นอกเหนือจากข้อบ่งใช้ของยา trazodone ที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ยังมีนักวิจัยบางกลุ่มสนใจผลข้างเคียงของยาที่ทำให้เกิดอาการองคชาติแข็งค้าง โดยอาจนำผลดังกล่าวมาใช้ประโยชน์ในการรักษาภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ (erectile dysfunction : ED)

การศึกษาแบบ meta-analysis โดย Fink และคณะ ศึกษาผลของยา trazodone ต่อการรักษาภาวะ ED วิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาทดลองแบบสุ่มเปรียบเทียบกับยาหลอก (randomized placebo controlled trials : RCT) ทั้งหมด 6 การศึกษา จำนวนประชากรเพศชายรวม 396 ราย อายุเฉลี่ย 48 ปี (38 - 65) มีภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศมาเป็นเวลาอย่างน้อย 3 - 6 เดือน ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการรักษาตลอดจนประเมินผลอยู่ในช่วง 4 - 13 สัปดาห์ พบว่า การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหย่อนสมรรถภาพทางจิตใจ (psychogenic ED) สองการศึกษา รายงานผลว่ายา trazodone มีประสิทธิภาพการรักษาเหนือยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหนึ่งในสองการศึกษานี้ ผู้ป่วยกลุ่มทดลองได้รับยา trazodone ขนาด 50 มิลลิกรัม ควบคู่กับ yohimbine 5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 3 ครั้ง (relative benefit increase: RBI 4.5; 95% CI 1.5-13.9) ส่วนอีกหนึ่งการศึกษาได้รับยา trazodone เพียงอย่างเดียว (monotherapy) (RBI 5.0; 95% CI 1.7 - 15.2) โดยทั้งสองการศึกษานี้มี primary outcome เป็น “successful sexual intercourse attempts” แต่ยังมีอีกหนึ่งการศึกษาที่ไม่พบว่ายา trazodone ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิภาพในการรักษาเหนือยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้รายงานผลจากข้อมูล

ที่ผู้ป่วยที่ตอบแบบสอบถามว่าไม่พบปัญหาในขณะมีเพศสัมพันธ์ (no problem with sexual activity) ซึ่งคำตอบอาจจะยังไม่มี ความจำเพาะเจาะจงมากพอ

ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยเสื่อมสมรรถภาพทางเพศที่มีสาเหตุจากปัญหาสุขภาพทางร่างกาย เช่น มีปัญหาหลอดเลือดผิดปกติ ผู้ป่วยโรคเบาหวาน เป็นต้น พบว่า ยา trazodone ไม่ได้มี

ประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกเช่นเดียวกันกับการศึกษาในผู้ป่วยเสื่อมสมรรถภาพทางเพศที่มีสาเหตุมาจากปัญหาสุขภาพทั้งทางร่างกายและจิตใจร่วมกัน ยิ่งไปกว่านั้นการวิเคราะห์ข้อมูลรวม (pooled analysis) เฉพาะการศึกษาที่เป็น monotherapy ยังสนับสนุนผลการศึกษาดังกล่าวด้วย (รูปที่ 2)

Study	N/total (%)		RBI (95% CI)	TABLE 2 Positive treatment response by aetiology of ED, trazodone monotherapy vs placebo
	Trazodone	Placebo		
Psychogenic ED				
[23]	14/21 (67)	7/18 (39)	1.7 (0.9–3.3)	
[19]	15/25 (60)	3/25 (12)	5.0 (1.7–15.2)	
Subtotal	29/46 (63)	10/43 (23)	2.7 (0.9–8.0)	
Physiological ED				
[21]	5/26 (19)	6/26 (23)	0.8 (0.3–2.3)	
Mixed aetiology ED				
[22]	4/32 (13)	5/37 (14)	0.9 (0.3–3.2)	
Total	38/104 (37)	21/105 (20)	1.6 (0.8–3.3)	

รูปที่ 2 Fink HA et al., 2003

ในส่วนของการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (sub-group analysis) ถึงความสัมพันธ์ของขนาดยาที่ใช้และผลการรักษา พบว่า การใช้ยา trazodone ในขนาด 150 – 200 มิลลิกรัมต่อวัน ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน (RBI 2.0; 95% CI 0.9 – 4.6) จึงเป็นข้อสรุปของการศึกษาเห็นว่า ยา trazodone น่าจะมีประโยชน์สำหรับการรักษาภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศเมื่อใช้ในขนาดสูง และเมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหย่อนสมรรถภาพทางจิตใจ

บรรณานุกรม

1. Reuters T. Trazodone. MICROMEDEX® Database [internet] 2017 [cited 2017 Jan 9]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>
2. The Metabolomics Innovation Centre

(TMIC). Trazodone. Drugbank®Database [Internet].2016 [cited 2017 Jan 9]. Available from: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00656>

3. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS Drug 2012;26:1033–49.
4. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. J Clin Psychiatry 2005;66:469–76.
5. Fink HA, Macdonald R, Wilt TJ. Trazodone for erectile dysfunction : a systematic review and meta-analysis. BJU Int 2003;92:441-6.