

Wiesław J. Cabała, Jerzy Landowski

Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Spektrum zastosowań klinicznych trazodonu

Trazodone in common clinical practice

Abstract

Trazodone is a SARI (serotonin[2A] antagonists/reuptake inhibitor) antidepressant which is commonly used in a wide variety of mental disorders from mood and sleep disorders up to the pharmacotherapy of the drug abuse/dependence. The aim of this paper is to review the scope of clinical applications of trazodone with specific focus on depression where both, monotherapy and combined treatment with other drugs are well founded in the general clinical practice. Trazodone use in pharmacotherapy of anxiety and sleep disorders is also addressed along with its use in behavioural symptoms of dementia and substance use/abuse.

Psychiatry 2011; 8, 1: 1-6

key words: trazodone, SARI, pharmacotherapy

Wstęp

Trazodon (pochodna triazolopirydyny) jest zaliczany do leków przeciwdepresyjnych. Pod względem działania farmakodynamicznego należy do grupy antagonistów 5-HT₂ i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SARI, *serotonin* [2A] *antagonists/reuptake inhibitors*) [1, 2].

Zgodnie z rejestracją wskazaniem do stosowania trazodonu są zespoły depresyjne, szczególnie przebiegające z zaburzeniami snu i lękiem. Lek jest zalecany zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Dostyć powszechnie stosuje się go, poza wskazaniami rejestracyjnymi, w leczeniu zaburzeń lękowych, zaburzeń snu, a także w terapii szeroko pojętych zaburzeń zachowania.

Podstawowe informacje w zakresie właściwości farmakologicznych trazodonu

Trazodon wykazuje interesujący profil farmakodynamiczny, który jest zależny od stosowanej dawki leku. Lek zarówno hamuje wychwyt zwrotny serotoniny,

jak i działa antagonistycznie wobec receptorów serotonergicznych: 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, histaminergicznych H₁ i adrenergicznych α₁. W przypadku stosowania małych dawek leku obserwuje się głównie działanie antagonistyczne względem receptorów serotonergicznych 5-HT_{2A}, histaminergicznych H₁ i adrenergicznych α₁, a przy stosowaniu wyższych dawek hamowanie transportera serotoniny (SERT, *serotonin transporter*) [1-4].

Profil farmakodynamiczny, zależny od dawki, wyjaśnia skuteczność trazodonu jako leku nasennego stosowanego w małych dawkach oraz wskazuje na konieczność stosowania wysokich dawek dla uzyskania w pełni wyrażonego działania przeciwdepresyjnego związanego z hamowaniem SERT. Działanie to występuje również w przypadku stosowania mniejszego zakresu dawek, gdyż w związku z pojawiającą się wcześniej blokadą receptorów serotonergicznych: 5-HT_{2C}, a zwłaszcza 5-HT_{2A}, nasila się przekątnictwo postsynaptyczne związane z receptorem 5-HT_{1A}, którego stymulacja wiąże się z działaniem przeciwdepresyjnym [1-4].

W zakresie działań niepożądanych istotna jest blokada receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, która zmniejsza ryzyko pojawienia się niektórych, wynikających z wy-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Wiesław J. Cabała
Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych GUMed
ul. Dębinki 7 paw. 25
80-952 Gdańsk

stępującej początkowo nadmiernej stymulacji serotonergicznej, związanej ze zwiększeniem dostępności serotoniny w synapsie, takich jak: niepokój, lęk, bezsenność, zaburzenia seksualne, spadek łaknienia, zwiększona impulsywność. Objawy te należy uwzględniać rutynowo przy inicjowaniu leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*). Jednocześnie stosunkowo wyraźne działanie antagonistyczne w stosunku do receptora adrenergicznego α , zwiększa ryzyko wystąpienia spadków ortostatycznych ciśnienia tętniczego, senności oraz priapizmu. Trazodon, wykazując łagodne działanie antagonistyczne w stosunku do receptora histaminergicznego H_1 , może powodować senność oraz wzrost łaknienia [1, 2, 4]. Na podstawie ostatniej metaanalizy stwierdzono, że trazodon stosowany przez krótki okres nie powoduje wzrostu masy ciała.

Rozpatrując właściwości farmakokinetyczne trazodonu, należy podkreślić, że lek na świecie występuje w kilku postaciach galenicznych, ale w Polsce dostępny jest wyłącznie w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (CR, *controlled release*). Okres półtrwania „klasycznego” trazodonu wynosi 4–9 godzin, a trazodonu w postaci CR około 12 godzin. Stałe stężenie w osoczu krwi jest osiągane po 4 dniach jego stosowania [5]. Lek ulega szybkiej absorpcji z przewodu pokarmowego, a osiągnięcie stężenia maksymalnego we krwi zależy od stopnia wypełnienia przewodu pokarmowego. Trazodon podlega wiązaniu z białkami w 89–95%. Ulega szybkiemu metabolizmowi z udziałem izoenzymów cytochromu P450, będąc substratem dla CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Jednocześnie nie jest inhibitorem ani aktywatorem któregośkolwiek z elementów kompleksu cytochromu P450 [1, 2].

Zastosowanie terapeutyczne trazodonu

Zastosowanie kliniczne i skuteczność trazodonu wiążą się ściśle z profilem farmakologicznym leku. Jest on stosowany zarówno w monoterapii w zespołach depresyjnych, zaburzeniach lękowych, zaburzeniach zachowania, uzależnieniach, jak i w leczeniu skojarzonym (z innymi lekami przeciwdepresyjnymi).

Depresja

Skuteczność kliniczną trazodonu w farmakoterapii depresji oceniano w badaniach otwartych oraz kontrolowanych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z komparatorem aktywnym oraz przy użyciu placebo. Ujawniała się ona już w pierwszym tygodniu leczenia. Relatywnie wczesny początek działania terapeutycznego trazodonu można wiązać z jego bezpośrednim działaniem

poprawiającym jakość snu oraz z redukcją niepokoju i lęku [6–10]. Jednocześnie lek charakteryzuje się bezpieczeństwem stosowania i korzystnym profilem działań niepożądanych, a także brakiem objawów związanych z wycofaniem leczenia [9, 11].

Przeciętnie stosowana dawka trazodonu w leczeniu zespołów depresyjnych wynosi 150–300 mg/dobę. Formę CR można stosować raz wieczorem lub 2 razy (dawka wieczorna powinna być większa). Leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg, w 2. i 3. dniu trzeba ją zwiększyć do 100 mg, aby w 4. dniu zastosować 150 mg. Dawkę można zwiększyć po tygodniu. Rzadko jest konieczne stosowanie dawek większych: 400–600 mg [1, 2].

Porównując trazodon względem placebo na podstawie wielu badań klinicznych [6, 12–14], wykazano, że średni odsetek pozytywnych odpowiedzi przy stosowaniu trazodonu wynosił 62% (47–80%), a dla placebo — 33% (11–37%). W jednym z badań [15] dzięki zastosowaniu trazodonu w dawce 150 mg uzyskano remisję u 75% pacjentów, a podawaniu placebo — u 28% pacjentów w wieku średnim i podeszłym z zespołem depresyjnym. Istotna przewaga trazodonu nad placebo ujawniała się często już w pierwszym tygodniu leczenia.

Wyniki badań kontrolujących skuteczność trazodonu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wskazują na porównywalną skuteczność trazodonu z aktywnymi komparatorami, takimi jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne, SSRI, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.

W pracach porównujących skuteczność terapeutyczną trazodonu (w dawce 300–600 mg/d.) z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, jak amitryptylina, imipramina, doksepina (stosowanymi w dawkach do 300 mg/d.), nie wykazano różnic między skutecznością przeciwdepresyjną porównywanych leków [11, 13, 14, 16, 17]. Jednocześnie farmakoterapia przy użyciu trazodonu, w związku z dobrą tolerancją i korzystnym profilem działań niepożądanych, została uznana za efektywną alternatywę w leczeniu osób w podeszłym wieku [2]. Dowodzą tego wyniki badań przeprowadzonych u starszych osób z rozpoznaniem zespołu depresyjnego, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, które wykazały, że stosowanie trazodonu (w dawce do 300 mg/d.) było równie skuteczne jak stosowanie amitryptyliny [18] czy imipramina [19] w dawkach do 150 mg, wykazując jednocześnie lepszą tolerancję.

Przeprowadzono wiele badań porównujących trazodon z czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi w dawkach terapeutycznych (mianseryną, maprotyliną) w farmakoterapii depresji [20–23]. Wskazują one na porównywalną skuteczność trazodonu i leków czteropierścieniowych również u chorych z epizodem depresji o nasileniu ciężkim z wykładnikami zespołu biologicznego.

W badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby nie wykazano istotnych różnic między skutecznością przeciwdepresyjną trazodonu a SSRI: fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny i fluwoksaminy w leczeniu dużej depresji [10, 24–27]. W badaniach tych stosowano trazodon w dawce do 450 mg/dobę, a leki SSRI w górnym zakresie dawek dla leczenia depresji. Na podstawie badań zaobserwowano, mimo braku różnic w skuteczności przeciwdepresyjnej, że stosowanie trazodonu szybciej poprawiało jakość snu, redukowało lęk i niepokój niż stosowanie SSRI [11]. Papakostas i Fava w opublikowanej niedawno metaanalizie 4 badań klinicznych, obejmujących grupę 382 pacjentów, nie stwierdzili różnic w zakresie skuteczności i tolerancji leczenia trazodonem i lekami z grupy SSRI (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) [28].

W badaniach oceniających skuteczność przeciwdepresyjną trazodonu w porównaniu z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny są dostępne dane dotyczące porównania z wenlafaksyną [29]. Porównując skuteczność terapeutyczną trazodonu w dawce do 200 mg/dobę i wenlafaksynę w dawce do 200 mg/dobę w okresie próby klinicznej, trwającej do 6 tygodni, stwierdzono, że obydwa leki w porównaniu z placebo wykazały istotnie wyższą statystycznie skuteczność przeciwdepresyjną. Stosowanie trazodonu zamiennie przewyższało wenlafaksynę oraz placebo pod względem redukcji zaburzeń snu.

Zaburzenia lękowe

Trazodon wykazuje szybkie i wyraźne działanie przeciwłękowe, wydając się dobrą i bezpieczną alternatywą dla benzodiazepin w przypadku objawów lęku [30]. Jednocześnie dostępnych jest niewiele systematycznych badań nad trazodonem w określonych zaburzeniach lękowych i wiele wskazówek terapeutycznych ma charakter rekomendacji eksperckiej [1, 2]. Dostępne są dane świadczące o skuteczności trazodonu w zaburzeniu lękowym uogólnionym. W badaniu, trwającym 8 tygodni [31], z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, wykazano, że stosowanie trazodonu w średniej daw-

ce 255 mg/dobę charakteryzowało się taką samą skutecznością jak stosowanie imipraminy w dawce średniej 143 mg/dobę. Wydaje się to ciekawą alternatywą dla leczenia kolejnego rzutu po zastosowaniu leków zarejestrowanych w farmakoterapii zaburzenia lękowego uogólnionego, gdy występuje konieczność zmagania się z lekoopornością [2, 32].

Według opracowań eksperckich w przypadku zaburzenia stresowego pourazowego można stosować trazodon [2, 33], a lek przyjmowany w dawce 150–300 mg jest skuteczny wobec wszystkich wymiarów zaburzenia [34]. Poprawę najszybciej odnotowuje się w zakresie zaburzeń związanych ze snem [35]. Brakuje jednak badań randomizowanych, kontrolowanych placebo, wskazujących na skuteczność trazodonu w zaburzeniu stresowym pourazowym. W związku z tym pozycja terapeutyczna trazodonu w tym wskazaniu jest niepewna [36].

W zaburzeniu lękowym z napadami lęku panicznego ani w zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym nie wykazano skuteczności terapeutycznej trazodonu [11, 37, 38]. Nie przeprowadzono również badań nad skutecznością trazodonu w przypadku występowania współchorobowości zaburzeń lękowych i afektywnych.

Zaburzenia zachowania u osób z otępieniem

Trazodon z powodzeniem bywa stosowany w stanach miernego pobudzenia u pacjentów z zespołami otępiennymi o różnej etiologii [39]. Lek redukuje drażliwość, niepokój, dysfориę, poprawia sen [11]. Zalecany jest szczególnie w zespole „zachodu słońca” (*sundowning*) [40]. W dawce 50–250 mg/dobę jest skuteczną alternatywą dla haloperidolu, wykazując szczególną skuteczność względem agresji słownej i zachowań opozycyjnych [11]. Trazodon można również stosować w dawkach podzielonych, co pozwala na redukcję dobowej dawki leku i zmniejszenie ryzyka wystąpienia objawów ubocznych [41–43].

Zastosowanie trazodonu w otępieniu czołowo-skroniowym (FTD, *frontotemporal dementia*) zasługuje na szczególną uwagę. W tym typie otępienia dominują początkowo zaburzenia zachowania. W przypadku FTD dotychczas nie określono skutecznego leczenia, a stosowane w otępieniu alzheimerskim leki cholinergiczne nie mają zastosowania w FTD, ponieważ pacjenci tacy nie wykazują deficytów przekazywania cholinergicznego. W tej grupie chorych zastosowanie trazodonu powoduje redukcję zaburzeń zachowania związanych z otępieniem, a zalecany zakres dawek wynosi do 150 mg na dobę i działanie kliniczne ma charakter zależny od dawki [44].

Uzależnienie/używanie szkodliwe: alkohol, benzodiazepiny

W badaniach podstawowych wykazano, że przekaznictwo serotonergiczne przez receptor 5-HT₂ odgrywa ważną rolę w kontrolowaniu spożycia alkoholu [45], a leki serotonergiczne u osób uzależnionych zmniejszają potrzebę picia i konsumpcję alkoholu [46]. Wyniki badań otwartych [47] z zastosowaniem trazodonu w dawce 75–300 mg (śr. 135 mg/d.) przez 3 miesiące wskazują na redukcję spożycia alkoholu u osób uzależnionych. Dodatkowo uzyskano poprawę nastroju, zmniejszyły się objawy lękowe, ustąpiły zaburzenia snu. Lek wywiera również korzystny wpływ na bezsenność związaną z uzależnieniem od alkoholu, poprawiając efektywność snu, jego strukturę [48]. Lek można również stosować jako leczenie wspomagające w farmakoterapii zespołów abstynencyjnych. Trazodon nie zmniejsza nasilenia objawów abstynencyjnych przy odstawianiu benzodiazepin u osób uzależnionych [49, 50], wydaje się jednak skuteczny w długookresowym leczeniu wspomagającym, pozwalając utrzymać abstynencję. Wyniki nie są jednoznaczne.

Zaburzenia erekcji

Trazodon może być skuteczny w farmakoterapii zaburzenia erekcji, zarówno o podłożu psychogennym, jak i związanym z leczeniem lekami z grupy SSRI. Jest to związane z profilem farmakodynamicznym leku, który wykazuje antagonizm względem receptorów α_1 i α_2 oraz 5-HT_{2A}.

W nielicznych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo [51], sugeruje się, że stosowanie trazodonu w dawce 150–200 mg daje u części pacjentów z psychogennymi zaburzeniami wzdrodu pozytywne wyniki. Wydaje się również możliwe zastosowanie farmakoterapii zaburzeń seksualnych pojawiających się podczas leczenia SSRI u chorych obu płci. Doniesienia kazuistyczne wskazują, że leczenie skojarzone lekami SSRI i trazodonem w dawce 150 mg może powodować pełną remisję objawów depresyjnych i ustąpienie zaburzeń funkcji seksualnych związanych z leczeniem [2, 52].

Zaburzenia snu

Stosowanie trazodonu w leczeniu bezsenności o różnej etiologii jest powszechne i znajduje odzwierciedlenie w zaleceniach terapeutycznych [11, 53–55]. U zdrowych osób trazodon skraca stadium 1 i 2 snu, wydłuża sen wolnofalowy, nie wywołując istotnego wpływu na sen REM [56]. W depresji powoduje dodatkowo normalizację czasu trwania i latencji REM [57]. Co istotne, trazodon w tym wskazaniu w świe-

tle wytycznych terapeutycznych nie wiąże się z wystąpieniem ryzyka używania szkodliwego/uzależnienia, co w przypadku wielu pozostałych leków stosowanych w bezsenności w przebiegu zaburzeń afektywnych jest znaczącym elementem ryzyka związanego z leczeniem [11, 54]. W kontekście leczenia przeciwdepresyjnego trazodon wydaje się skutecznym lekiem w terapii bezsenności pojawiającej się lub też ulegającej nasileniu w czasie stosowania niektórych leków przeciwdepresyjnych (np. fluoksetyny, wenlafaksyny), szczególnie w początkowym okresie leczenia. Stosowany w dawce 100 mg w porównaniu z placebo wyraźnie poprawiał sen u pacjentów leczonych paroksetyną, sertralina, citalopramem, fluoksetyną, bupropionem, wenlafaksyną [58, 59], jak również imipraminą [60]. Wyniki tych badań wskazują, że przy leczeniu skojarzonym należy stosować dawkę 100 mg jednorazowo przed snem, a stosowanie niższych dawek może się wiązać z brakiem skuteczności terapeutycznej. Skojarzenie trazodonu z SSRI nasila neuroprzekaznictwo przez receptor 5-HT_{1A}. W związku tym, przy stosowaniu leczenia skojarzonego, należy się liczyć z możliwością wystąpienia zespołu serotoninowego.

Dane dotyczące skuteczności trazodonu w farmakoterapii bezsenności innej niż związana z leczeniem depresji są ograniczone, a dostępne dane dotyczą badań prowadzonych w małych grupach chorych i przez krótki, zwykle 8-tygodniowy, okres leczenia [53, 61]. Na podstawie dostępnych doniesień stwierdzono, że trazodon poprawia jakość snu i funkcjonowanie pacjentów z bezsennością pierwotną. Działanie to występuje bez względu na to, czy przyjmowali oni wcześniej leki nasenne [62].

Podsumowanie

Trazodon to lek, którego zastosowanie jest uzasadnione zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. W terapii zespołów depresyjnych średnia dawka leku wynosi 150–300 mg dziennie. Rzadko zachodzi potrzeba stosowania dawek większych: 450–600 mg i zwykle jest to uzasadnione przy braku odpowiedzi terapeutycznej w niższym zakresie dawek.

Szczególne właściwości farmakodynamiczne trazodonu skłaniają do stosowania go w celu potencjalizacji działania innych leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza SSRI. Trazodon stosowany jednocześnie z SSRI zmniejsza wywołane nimi działania niepożądane: seksualne, bezsenność, czasami również lęk i niepokój.

Stosując trazodon w większych dawkach, należy się liczyć z możliwością, najczęściej przemijającą, spadków ortostatycznych ciśnienia tętniczego. Dotyczy to przede

wszystkim osób w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność przy podawaniu trazodonu w wysokich dawkach u osób z wydłużonym odcinkiem QTc (schorzenia, przyjmowanie określonych leków). Należy się liczyć z koniecznością dostosowania dawki trazodonu przy równoczesnym stosowaniu leków hamujących bądź stymulujących aktywność izoenzymów 3A4 i 2D6

cytochromu P450. Ogólnie lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany także w wysokich dawkach.

Próby zastosowania trazodonu w innych problemach medycznych (pierwotne zaburzenia snu, zaburzenia erekcji) wymagają dalszych badań i nie wydaje się uzasadnione stosowanie trazodonu jako leczenia z wyboru w tych wskazaniach.

Streszczenie

Trazodon należy do grupy antagonistów receptora 5-HT₂ i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Jest lekiem przeciwdepresyjnym, który stosuje się w szerokim spektrum zaburzeń, począwszy od zaburzeń afektywnych i zaburzeń snu, kończąc na farmakoterapii uzależnień. Celem pracy był przegląd zastosowań terapeutycznych trazodonu, ze szczególnym odniesieniem do praktyki klinicznej farmakoterapii depresji, gdzie w związku z charakterystycznym profilem farmakodynamicznym lek ten stosuje się zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi preparatami. Omówiono również zastosowanie leku w zaburzeniach lękowych oraz w zaburzeniach snu, które należą do klasycznych zastosowań terapeutycznych trazodonu, a także wskazano na możliwe zastosowanie leku w wybranych postaciach zaburzeń zachowania w przebiegu otępienia oraz w leczeniu używania szkodliwego/uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

Psychiatria 2011; 8, 1: 1–6

słowa kluczowe: trazodon, SARI, farmakoterapia

Piśmiennictwo

1. Stahl S.M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009; 14: 536–546.
2. Landowski J., Cubała W.J. Trazodon — charakterystyka kliniczna i farmakologiczna. *Psychiatria* 2005; 2: 135–144.
3. Cusack B., Nelson A., Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology* 1994; 114: 559–565.
4. Richelson E. Pharmacology of antidepressants characteristics of the ideal drug. *Mayo Clin. Proc.* 1994; 69: 1069–1081.
5. Catanese B., Lisciani R. Investigation on the absorption and distribution of trazodone in rats, dogs and humans. *Boll. Chim. Farm.* 1970; 109: 369–373; formulation in depressed outpatients. *Neuropsychobiology* 2003; 48: 194–208.
6. Mann J.J., Georgates A., Newton R., Gershon S. A controlled study of trazodone, imipramine, and placebo in outpatients with endogenous depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1981; 1: 75–80.
7. Feighner J.P. Trazodone, a triazolopyridine derivative, in primary depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1980; 41: 250–255.
8. Carney P.A., Healy D., Leonard B.E. A double-blind study to compare trazodone with amitriptyline in depressed patients. *Psychopathology* 1984; 17 (supl. 2): 37–38.
9. Sheehan D.V., Croft H.A., Gossen E.R. i wsp. Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009; 6: 20–33.
10. Munizza C., Olivieri L., Di Loreto G., Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 1703–1713.
11. Decina P. Trazodone. *Pharmacological and Clinical Profile*. Mercuriale Edizioni Scientifiche, Rome, 2009.
12. Al-Yassiri M.M., Anker S.I., Bridges P.K. Trazodone — a new antidepressant. *Life Sciences* 1981; 28: 2449–2458.
13. Lader M. Recent experience with trazodone. *Psychopharmacology* 1987; 20: 39–47.
14. Schatzberg A.F. Trazodone: a 5-year review of antidepressant efficacy. *Psychopathology* 1987; 20 (supl. 1): 48–56.
15. Eckermann F., Boefers U., Guthy H., Harrach A. Clinical trials with Thombran, results of double-blind studies. W: Gershon S., Ricles W.H., Silvestrini B. (red.). *Trazodone: a new broad-spectrum antidepressant*. Proc. 11th Congr. of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Vienna 1978: 69–74.
16. Patten S.B. The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression. *Can. Med. Assoc. J.* 1992; 146: 1177–1182.
17. Poldinger W. Experiences with doxepin and trazodone in the therapy with outpatients suffering from depression. *Psychopathology* 1984; 17: 30–36.
18. Ather S.A., Anker S.I., Middleton R.S.W. A double-blind evaluation of trazodone in the treatment of depression in the elderly. *Brit. J. Clin. Pract.* 1985; 39: 192–199.
19. Gerner R.H., Estabrook W., Steuer J., Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine and placebo: a double-blind study. *J. Clin. Psychiatr.* 1980; 41: 216–220.
20. Richards H.H., Midha R.N., Miller S. A double-blind study of trazodone and mianserin in treatment of depression in general practice. *J. Int. Med. Res.* 1982; 10: 147–156.
21. Moon C.A.L., Davey A. The efficacy and residual effects of trazodone (150 mg nocte) and mianserin in the treatment of depressed general practice patients. *Psychopharmacology* 1988; 95: S7–S13.
22. Aprile F., Dionisio A., de Gregorio M. Etopiridone, maprotyline and trazodone for the therapy of severe depressive conditions requiring hospital admission — a standard controlled study. *Acta Ther.* 1983; 9: 353–366.
23. Robinson D.S., Corcella J., Feighner J.P. i wsp. A comparison of trazodone, amoxapine and maprotyline in the treatment of endogenous depression: results of a multicenter study. *Curr. Ther. Res.* 1984; 35: 549–560.

24. Perry P.J., Garvey M.J., Kelly M.W., Cook B.L., Dunner F.J., Winokur G. A comparative trial of fluoxetine versus trazodone in outpatients with major depression. *J. Clin. Psychiatry* 1989; 50: 290–294.
25. Debus J.R., Rush A., Tyler D., Polatin P., Weissenburger J. Fluoxetine versus trazodone in the treatment of outpatients with major depression. *J. Clin. Psychiatry* 1988; 49: 422–426.
26. Beasley C.M., Dornseif B.E., Pultz J.A., Bosomworth J.C., Saylor M.E. Fluoxetine versus trazodone: wfficacy and activating-sedating effects. *J. Clin. Psychiatry* 1991; 52: 294–299.
27. Kasper S., Olivieri L., Di Loreto G., Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1139–1146.
28. Papakostas G.I., Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur. Psychiatry* 2007; 22: 444–447.
29. Cunningham L.A., Borison R.L., Carman J.S. i wsp. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994; 14: 99–106.
30. Wheatley D. Evaluation of trazodone in the treatment of anxiety. *Curr. Ther. Res.* 1976; 20: 74–83.
31. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993; 50: 884–895.
32. Gale C., Oakley-Browne M. Anxiety disorder. *BMJ* 2000; 321: 1204–1207.
33. Foa E.B., Davidson J.R.T., Frances A. Expert consensus guideline series: Treatment of posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60: 1–76.
34. Hertzberg M.A., Feldman M.E., Beckham J.C., Davidson J.R.T. Trial of trazodone for posttraumatic stress disorder using a multiple baseline group design. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996; 16: 294–298.
35. Singareddy R.K., Balon R. Sleep in posttraumatic stress disorder. *Ann. Clin. Psychiatry* 2002; 14: 183–190.
36. Asnis G.M., Kohn S.R., Henderson M., Brown N.L. SSRIs versus non-SSRIs in post-traumatic stress disorder: an update with recommendations. *Drugs* 2004; 64: 383–404.
37. Spinhoven P., Onstein E.J., Klinkhamer R.A., Knoppert-van der Klein E.A.M. Panic management, trazodone and a combination of both in the treatment of panic disorder. *Clin. Psychol. Psychother.* 1996; 3: 86–92.
38. Charney D.S., Woods S.W., Goodman W.K. i wsp. Drug treatment of panic disorder: The comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone. *J. Clin. Psychiatry* 1986; 47: 580–586.
39. Tariot P.N. Treatment strategies for agitation and psychosis in dementia. *J. Clin. Psychiatry* 1996; 57 (supl. 14): 21–29.
40. Cummings J.L., Frank J.C., Cherry D. i wsp. Guidelines for managing Alzheimer's disease: Part II. Treatment. *Am. Fam. Physician* 2002; 65: 2263–2272.
41. Lebert F., Pasquier F., Petit H. Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry* 1994; 55: 536–538.
42. Salzman C. Treatment of the agitation of late-life psychosis and Alzheimer's disease. *Eur. Psychiatry* 2001; 16 (supl. 1): 25–28.
43. Herrmann N. Recommendations for the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Can. J. Neurol.* 2001; 28 (supl. 1): S96–S107.
44. Lebert F., Pasquier F. Trazodone in the treatment of behaviour in frontotemporal dementia. *Hum. Psycho. Clinic. Exp.* 1999; 14: 279–281.
45. Amit Z., Smith B.R. Neurotransmitter systems regulating alcohol intake. W: Najnjo C.A., Sellers E.M. (red.). *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism*. Spinger, Berlin 1992: 161–183.
46. Narnjo C.A., Bremner K.E. Clinical pharmacology of serotonin-altering medications for decreasing alcohol consumption. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28 (supl. 2): 221–229.
47. Janiri L., Hadjichristos A., Buonanna A., Rago R., Mannelli P., de Risio S. Adjuvant trazodone in the treatment of alcoholism: an open study. *Alcohol and Alcoholism* 1998; 33: 362–365.
48. Le Bon O., Murphy J.R., Staner L. i wsp. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003; 23: 377–383.
49. Rickels K., Schweizer E., Espana F.G., Case G., DeMartini N., Greenblatt D. Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology* 1999; 141: 1–5.
50. Anseau M., De Roeck J. Trazodone in benzodiazepine dependence. *J. Clin. Psychiatry* 1993; 54: 189–191.
51. Fink H.A., MacDonald R., Rutks I.R., Wilt T.J. Trazodone for erectile dysfunction: a systemic review and meta-analysis. *BJU International*. 2003; 92: 441–446.
52. Michael A., O'Donnell E. Fluoxetine-induced sexual dysfunction reversed by trazodone. *Can J. Psychiatry* 2000; 45: 847–848.
53. James S.P., Mendelson W.B. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 752–755.
54. Szelenberger W. Standardy leczenia bezsenności Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem. *Sen* 2006; 6 (supl. A): A1–A10.
55. Wichniak A., Wierzbicka A., Jernajczyk W. Zasadę rozpoznawania i leczenia bezsenności. *Psych. w Prak. Klin.* 2008; 1: 30–39.
56. Yamadera H., Nakamura S., Suzuki H.E.S. Effects of trazodone hydrochloride and imipramine on polysomnography in health subjects. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1998; 52: 439–443.
57. Mouret J., Lemoine P., Minuit M.P., Benkelfat C., Renardet M. Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects: a polygraphic study. *Psychopharmacology* 1988; 95: S37–S43.
58. Nierenberg A.A., Adler L.A., Peselow E., Zornberg G., Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am. J. Psychiatry* 1994; 151: 1069–1072.
59. Kaynak H., Kaynak D., Gozukirmizi E., Guilleminault C. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Medicine* 2004; 5: 15–20.
60. Mashiko H., Niwa S., Kumashiro H. i wsp. Effect of trazodone in a single dose before bedtime for sleep disorders accompanied by a depressive state: dose-finding study with no concomitant use of hypnotic agent. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1999; 53: 193–194.
61. Infante M., Benca R. Treatment of insomnia. *Primary Psychiatry* 2005; 8: 47–56.
62. Wichniak A., Wierzbicka A., Sobańska A. i wsp. Skuteczność trazodonu w leczeniu bezsenności pierwotnej u pacjentów nieprzyjmujących leków nasennych i przyjmujących je w przeszłości. *Pol. Merk. Lek.* 2007; 23: 41–46.