

Jerzy Landowski, Wiesław Jerzy Cubata

Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych Akademii Medycznej w Gdańsku

# Trazodon — charakterystyka kliniczna i farmakologiczna

## *Trazodone — efficacy and safety in clinical practice*

### Abstract

Trazodone is a SARI (serotonin(2A) antagonists/reuptake inhibitor) antidepressive drug which is commonly used in a wide variety of mental disorders from mood and sleep disorders to the pharmacotherapy of the drugs abuse. At present, trazodone is the only SARI representative registered in Poland. The characteristic profile of trazodone action makes it a suitable pharmaceutical agent in both monotherapy and in combined therapy with other drugs. The aim of this paper is to review the pharmacological properties of trazodone in scope of the contemporary clinical practice with its therapeutical applications, drug tolerance, safety and side-effects.

**key words:** trazodone, SARI, pharmacotherapy

Trazodon jest pochodną triazolopirydiny. Został zsyntetyzowany przez Włochów — Palazzo i Baiocchi. Pierwsza publikacja na jego temat ukazała się w 1966 roku [1]. Należy do grupy leków przeciwdepresyjnych, lecz w odróżnieniu od większości tych preparatów w wielu przesiewowych testach farmakologicznych nie wykazuje cech tej grupy leków. Z tego powodu określa się go jako atypowy lek przeciwdepresyjny. Pod względem działania farmakodynamicznego trazodon należy do grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>2</sub> i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SARI, *serotonin(2A) antagonists/reuptake inhibitors*). Do tej grupy należy również nefazodon, który nigdy nie był zarejestrowany w Polsce. Trazodon stosuje się w postaci tabletek zwykłych (konwencjonalnych) oraz o przedłużonym uwalnianiu (CR, *controlled release*). Ta druga postać leku jest lepiej tolerowana. W Polsce lek jest dostępny właśnie w tej formie.

### Właściwości farmakologiczne

#### — podstawowe informacje

#### **Właściwości farmakodynamiczne [2]**

Jak już wspomniano, trazodon należy do grupy leków przeciwdepresyjnych, określanych mianem SARI, czyli

jednocześnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny i działających antagonistycznie wobec receptorów serotonergicznych: 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>. Jego działanie na transporter serotoniny jest stosunkowo umiarkowane [3], zdecydowanie silniejsze w stosunku do wymienionych receptorów serotonergicznych [4]. Łącznie te dwa mechanizmy działania przynoszą interesujące efekty kliniczne. Zablokowanie obydwu postsynaptycznych receptorów 5-HT<sub>2</sub>, przy nawet niedużym zahamowaniu wychwytu serotoniny, powoduje większe związanie tego neuroprzekaźnika z receptorem postsynaptycznym 5-HT<sub>1A</sub>, z którego stymulacją wiąże się działanie przeciwdepresyjne. Ponadto, trazodon zwiększa ten efekt, blokując hamujący wpływ receptora 5-HT<sub>2A</sub> na receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Zablokowanie receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> zmniejsza ryzyko wystąpienia niektórych objawów ubocznych, które towarzyszą zahamowaniu transportera serotoniny i wynikają z nadmiernej aktywacji tych receptorów: agitacji, lęku, bezsenności, zaburzeń seksualnych zmniejszenia łaknienia — objawów stosunkowo często występujących w początkowej fazie leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*).

Trazodon wykazuje stosunkowo duże powinowactwo do receptora adrenergicznego  $\alpha_1$  [3]. Blokując ten receptor, może zwiększać ryzyko wystąpienia spadków ortostatycznych ciśnienia tętniczego, ospałości. Działając antagonistycznie w stosunku do heterorecepto-

Adres do korespondencji:  
prof. dr hab. med. Jerzy Landowski  
Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, paw. 25, 80–952 Gdańsk

rów 5-HT<sub>2A</sub> oraz  $\alpha_2$ , aktywizuje presynaptyczną część układu noradrenergicznego [1]. Jego korzystne działanie w przypadku zaburzeń erekcji [5] wiąże się z działaniem na receptory adrenergiczne (szczególnie  $\alpha_1$ ). Trazodon wykazuje niewielkie działanie antagonistyczne w stosunku do receptora histaminergicznego H<sub>1</sub>. Może być ono przyczyną senności i wzrostu łaknienia, które niekiedy występują podczas leczenia. Poprawę snu po trazodonie należy z kolei przede wszystkim wiązać z blokadą receptora 5-HT<sub>2A</sub>, a działanie przeciwlękowe — z blokadą receptora 5-HT<sub>2C</sub>.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

Trazodon jest absorbowany prawie całkowicie i szybko z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi osiąga już po godzinie u osób pozostających na czczo, a po ponad 2 godzinach, gdy jest przyjmowany podczas posiłku [1]. Przy stosowaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenie leku występuje później i jest niższe, co zmniejsza ryzyko lub nasilenie niektórych objawów ubocznych, na przykład hipotensji. Z białkiem osocza wiąże się 89–95% leku. Trazodon jest szybko metabolizowany w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P450, głównie 3A4, 2D6 i 1A2 [6]. W wyniku działania CYP3A4 powstaje aktywny metabolit — m-chlorofenylopipezyna (m-CPP) [7] — który działa agonistycznie na receptor 5-HT<sub>2C</sub> (przeciwnie do trazodonu). Trazodon nie hamuje i nie indukuje aktywności któregokolwiek z izoenzymów cytochromu P450.

Okres półtrwania trazodonu wynosi 4–9 godzin [8]. Stałe stężenie w osoczu krwi osiąga się po 4 dniach jego stosowania.

#### **Zastosowanie kliniczne trazodonu i jego skuteczność terapeutyczna**

Trazodon jest skuteczny w różnego typu zespołach depresyjnych. Przez długi okres w niektórych krajach stanowił alternatywę dla leków trójpierścieniowych, będąc lekiem bardziej bezpiecznym i lepiej tolerowanym. Z czasem zastąpiły go nowsze leki przeciwdepresyjne, a trazodon zaczęto stosować głównie w zespołach depresyjnych, przebiegających z przewagą lęku i zaburzeń snu. Dodatkowo zaczęto go stosować w zaburzeniach lękowych, zaburzeniach zachowania, uzależnieniach (głównie od alkoholu), a szczególnie często — w bezsenności różnego pochodzenia. Podejmuje się również próby leczenia trazodonom zaburzeń erekcji. W ostatnim czasie trazodon stosuje się często w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

#### **Zespoły depresyjne**

Skuteczność kliniczną trazodonu oceniano w badaniach otwartych oraz kontrolowanych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. W badaniach porównawczych stosowano różne leki przeciwdepresyjne i placebo.

#### **Badanie otwarte**

Wśród wielu badań otwartych na uwagę zasługuje badanie, w którym stosowano trazodon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (CR) [9]. Objęto nim 549 pacjentów ambulatoryjnych z rozpoznaniem (kryteria ICD-10) epizodu depresyjnego: pojedynczego, w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego, w przebiegu depresji nawracającej oraz dystymii czy innych zaburzeń depresyjnych. W czasie 6-tygodniowej próby stosowano trazodon w dawce maksymalnej 150–300 mg. Lek okazał się skuteczny (znaczna lub bardzo znaczna poprawa oceniana wg Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego [CGI, *Clinical Global Impression*]) u 78,3% pacjentów. Średnie nasilenie depresji, mierzone Skalą Depresji Hamiltona (HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*), przed rozpoczęciem leczenia wynosiło 28 pkt, po 14 dniach — 14 pkt, po 6 tygodniach — 8 pkt. Lek był szczególnie skuteczny w leczeniu zaburzeń snu, obniżonego nastroju i lęku.

#### **Badania porównawcze z zastosowaniem placebo**

Ocenę porównawczą trazodonu z placebo można oprzeć na wielu badaniach klinicznych [1, 10, 11]. Średni odsetek pozytywnych odpowiedzi w wypadku stosowania trazodonu wynosił 62% (47–80%), dla placebo — 33% (11–37%). W jednym z badań [12] zastosowanie trazodonu w dawce 150 mg przyniosło remisję u 75% pacjentów, podawanie placebo — u 28% pacjentów w wieku średnim i podeszłym z zespołem depresyjnym. Trazodon charakteryzował się większą skutecznością niż placebo często już w pierwszym tygodniu leczenia. Skuteczność tę stwierdzono zarówno w grupie osób z depresją endogenną [13], jak i nerwicową [14].

W badaniach porównawczych z placebo wykazano istotną skuteczność terapeutyczną trazodonu w różnych postaciach zespołów depresyjnych. Efekt ten pojawiał się już w pierwszym tygodniu leczenia. Można przypuszczać, iż wczesny początek działania trazodonu wiązał się z jego bezpośrednim działaniem poprawiającym sen i zmniejszającym lęk.

#### **Porównanie z innymi lekami przeciwdepresyjnymi**

Istnieje kilkadziesiąt prac opisujących kontrolowane badania porównawcze skuteczności trazodonu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi z zastosowaniem

podwójnie ślepej próby. Większość tych badań dotyczy imipraminy, amitryptyliny, mianseryny, a także maprotyliny, fluoksetyny, paroksetyny, wenlafaksyny. Ogólnie wszystkie one wskazują na porównywalną skuteczność trazodonu. Ponadto wskazują, iż stosowanie trazodonu jest skuteczne w różnych postaciach zespołu depresyjnego. Poszczególne badania trudno ze sobą porównać z powodu zastosowania odmiennych kryteriów doboru pacjentów oraz ocen poprawy. Poniżej omówiono wyniki niektórych z nich.

W swojej metaanalizie Patten [15] oparł się na 6 badaniach porównujących skuteczność terapeutyczną trazodonu z imipraminą. Wszystkie te badania były podobne pod względem metodologicznym. Włączano pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji i punktacją w skali depresji Hamiltona (17-itemowej) (HDRS) równą co najmniej 18 pkt. W zależności od oceny lekarza trazodon można było stosować w dawce do 600 mg, imipraminę — do 300 mg. Za poprawę uznawano zmniejszenie nasilenia depresji w skali HDRS o przynajmniej 50%. W dokładnej analizie nie wykazano różnic między skutecznością przeciwdepresyjną porównywanych dwóch leków. W niektórych z przeprowadzonych badań wskazywano na nieco szybszy początek działania trazodonu, szczególnie przeciwłękowego [13, 16].

Porównując skuteczność trazodonu z amitryptyliną, nie wykazano również istotnych różnic [10–11]. Oba leki wykazywały podobne działanie przeciwdepresyjne (odsetek popraw: trazodon — 62% (47–80%), amitryptylina — 74% (68–83%) [10]. Próbami klinicznymi objęto pacjentów z depresją endogenną, reaktywną, leczonych ambulatoryjnie i leczonych szpitalnie. Stosowano dawki trazodonu 300–600 mg, amitryptyliny — 150–225 mg. Trazodon, podobnie jak w porównaniu z imipraminą, w niektórych badaniach [17] wykazywał szybsze działanie przeciwłękowe.

U pacjentów z pierwotną depresją o niezbyt dużym nasileniu stosowanie trazodonu w dawce 150–200 mg było równie skuteczne jak stosowanie doksepiny (do 100 mg) [18] czy dosulepiny (do 150 mg) [19].

Przeprowadzono stosunkowo dużo badań porównujących trazodon z mianseryną. Na ogół skuteczność obydwu leków była porównywalna. W jednym z badań [20] odsetek popraw po 4. i 6. (koniec badania) tygodniu leczenia był wyższy w grupie leczonej trazodonem (średnia dawka: 150 mg) niż mianseryną (średnia dawka: 96 mg). W innym z kolei badaniu [21] zaburzenia snu ustępowały szybciej w grupie osób stosujących trazodon.

W dwóch badaniach [22, 23] porównawczych z maprotyliną (dawki do 200 mg) wykazano równorzędną skuteczność trazodonu (do 400 mg) w grupach osób z depresją ciężką lub endogenną.

W 6-tygodniowych badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby nie wykazano istotnych różnic między skutecznością przeciwdepresyjną trazodonu a SSRI: fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny i fluwoksaminy. Dotyczyły one chorych z rozpoznaniem dużej depresji.

W badaniach porównawczych z fluoksetyną stosowano ją w dawkach do 60 mg, trazodon — do 400 mg. W jednym z badań [24] w grupie leczonej trazodonem spadek punktacji w skali HDRS następował szybciej, w innym różnica dotyczyła jedynie poprawy snu [25]. W odróżnieniu od fluoksetyny trazodon wykazywał działanie uspokajające i przeciwłękowe [26]. Porównując paroksetynę (do 40 mg) z postacią trazodonu o przedłużonym uwalnianiu (do 450 mg), nie wykazano różnic w ich działaniu przeciwdepresyjnym [27]. Po 6 tygodniach leczenia remisję (nasilenie depresji w HDRS maks. 7 pkt) uzyskano u 69% pacjentów leczonych trazodonem i u 68% leczonych paroksetyną.

Do badania [28] porównującego trazodon z wenlafaksyną z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontrolowanego placebo włączono 276 osób z rozpoznaniem dużej depresji, której nasilenie w skali 21-itemowej HDRS wynosiło co najmniej 20 pkt. W zależności od decyzji lekarza stosowano trazodon w dawce 150–200 mg i wenlafaksynę w dawce 75–200 mg. W ciągu próby klinicznej, trwającej do 6 tygodni, obydwa leki wykazały istotnie wyższą statystycznie skuteczność przeciwdepresyjną, mierzoną skalą HDRS, w porównaniu z placebo. Wenlafaksyna charakteryzowała się wyższą skutecznością niż placebo w zakresie czynników: nastroju depresyjnego, zaburzeń poznawczych i zahamowania. Trazodon wykazywał również istotnie większą skuteczność niż placebo w zakresie nastroju depresyjnego i zaburzeń snu. Pod tym ostatnim względem charakteryzował się także większą skutecznością niż wenlafaksyna.

#### **Zastosowanie trazodonu w szczególnych grupach pacjentów**

Ze względu na stosunkowo wysokie ryzyko złej tolerancji i możliwość wystąpienia niebezpiecznych powikłań trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne nie są szczególnie wskazane w zespołach depresyjnych u osób w starszym wieku czy współistniejących z niektórymi schorzeniami somatycznymi. Do leków sto-

sunkowo bezpiecznych pod tym względem i równie skutecznych należy trazodon.

W badaniach obejmujących grupy osób w podeszłym wieku z rozpoznaniem zespołu depresyjnego, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, wykazano, iż trazodon w dawce do 300 mg charakteryzował się taką samą skutecznością jak amitryptylina [29] czy imipramina [30] w dawkach do 150 mg. Ponadto wykazywał lepszą tolerancję.

W leczeniu depresji po udarze mózgu trazodon podawano jako lek alternatywny wobec nortryptyliny [31] i wciąż przez niektórych [32] jest za taki uznawany. W ocenie tej brano pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo leku.

Dzięki wprowadzeniu nowych leków przeciwdepresyjnych zwiększono możliwości leczenia depresji u osób w wieku podeszłym, z chorobami somatycznymi. Uważa się, że trazodon jest lekiem, którego stosowanie można brać pod uwagę w tej grupie chorych.

### **Zaburzenia lękowe**

U chorych z zespołami depresyjnymi trazodon wykazuje szybkie i wyraźne działanie przeciwlękowe. Zwracono na to uwagę już od dawna, uznając trazodon za dobrą alternatywę dla benzodiazepin w przypadku objawów lęku [33]. Dziwi fakt, iż istnieje mało systematycznych i kontrolowanych badań nad skutecznością trazodonu w określonych zaburzeniach lękowych i trudno jest uzyskać ostateczne zalecenia. Ponadto, w 8-tygodniowym badaniu [34] z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, u pacjentów z zaburzeniem lęku uogólnionego (wg DSM-III) wykazano, iż trazodon w średniej dawce 255 mg charakteryzował się taką samą skutecznością jak imipramina w dawce średniej 143 mg. Odsetek pacjentów ze znaczną poprawą wynosił odpowiednio: 69% i 73%. W wypadku lęku psychicznego stosowanie imipraminy charakteryzowało się większą skutecznością. Obydwa leki wykazywały większą skuteczność niż placebo. Na podstawie badań niektórzy uważają [35], iż trazodon jest jednym z nielicznych leków przeciwdepresyjnych o udowodnionej skuteczności w zaburzeniu lęku uogólnionego.

W zaburzeniu napadowego lęku trazodon okazał się nieskuteczny [36] lub zdecydowanie słabiej działający od imipraminy czy alprazolamu [37]. W jednym z badań [38] trazodon w dawce 200–300 mg wykazał dosyć znaczną skuteczność, ale dotyczyła ona jedynie 11 z 20 pacjentów. Pozostałych 9 nie ukończyło badania. Na podstawie dotychczasowych badań można stwierdzić, iż nie udowodniono skuteczności trazodonu w lęku napadowym, a zasadniczym problemem może być zła tolerancja leku.

Zaburzenie stresowe pourazowe stanowi wskazanie do stosowania trazodonu [39]. Stosowany w niewielkiej grupie pacjentów (96 osób) w dawce 150–300 mg przez okres 4 miesięcy okazał się skuteczny wobec wszystkich objawów zaburzenia [40]. Najszybsza poprawa dotyczyła zaburzeń związanych ze snem, co potwierdzają inni badacze [41]. Należy jednak przeprowadzić kontrolowane badania w większej grupie osób, aby potwierdzić sugestie wynikające z tych wstępnych badań.

Uwzględniając profil działania trazodonu, należy ocenić jego skuteczności w mieszanym zaburzeniu afektywnym (depresyjnym i lękowym). W 6-tygodniowej próbie klinicznej [42], obejmującej 228 pacjentów z rozpoznaniem tej kategorii diagnostycznej, stwierdzono, że trazodon w dawce 150 mg charakteryzował się taką samą skutecznością jak dosulepina w dawce 75 mg. Obydwa leki w znacznym stopniu zmniejszyły nasilenie objawów mierzonych Skalami Hamiltona: Depresji (HDRS) i Lęku (HAS). Odsetek pacjentów ze znaczną poprawą w grupie leczonej trazodonom wynosił po tygodniu 39,3%, po 6 tygodniach — 71,1%, a w grupie leczonej dosulepiną odpowiednio: 34,4% i 69,3%. Stwierdzono, że trazodon charakteryzował się lepszą tolerancją niż dosulepina. Z powodu stosowania ostatniego leku u pacjentów wystąpiły objawy uboczne, co spowodowało, że więcej osób przerwało leczenie.

### **Zaburzenia zachowania u osób z otępieniem**

Trazodon stosuje się w stanach miernego pobudzenia u pacjentów z zespołami otępiennymi o różnej etiologii [43]. Zmniejsza on drażliwość, niepokój, dysforyę, poprawia jakość snu. Zaleca się go zwłaszcza w zespole „zachodzącego słońca” (*sundowning*) [44]. Podczas 9-tygodniowej próby z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby w dawce dobowej 50–250 mg (średnio: 218 mg) charakteryzował się taką samą skutecznością jak haloperidol w dawce 1–5 mg (średnio: 2,5 mg). Efekt pojawiał się często dopiero po kilku tygodniach. Trazodon był szczególnie skuteczny w przypadku agresji słownej i zachowań opozycyjnych. Niektórzy autorzy [45, 46] uważają, że wystarczy podawać mniejsze dawki (25–75 mg dziennie), a aby zmniejszyć możliwość objawów ubocznych, lek należy podawać kilka razy dziennie. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych kontrolowanych badań [47], aby stwierdzić skuteczność trazodonu w zaburzeniach zachowania towarzyszących otępieniu.

### **Zespoły uzależnień od alkoholu, benzodiazepin**

Próby zastosowania trazodonu w przypadku uzależnienia od alkoholu mają swoje uzasadnienie teoretyczne.

W badaniach na zwierzętach wskazano, że układ serotonergiczny i transmisja przez receptory 5-HT<sub>2</sub> mają istotne znaczenie w kontrolowaniu spożycia alkoholu [48]. Stosowanie SARI u osób uzależnionych zmniejsza potrzebę picia i spożycie alkoholu [49]. Ponadto, u osób uzależnionych bardzo często występują objawy depresyjne, lękowe i bezsenność. Aby stwierdzić skuteczność trazodonu u tych pacjentów, należy przeprowadzić kontrolowane próby. Zachęcają do tego wyniki próby otwartej [50], w której stosowanie trazodonu (postać tabletek o przedłużonym uwalnianiu) w dawce 75–300 mg (średnio: 135 mg) przez 3 miesiące poprawiło kontrolę nad spożyciem alkoholu (60% osób zachowało abstynencję, a 13,3% powróciło do nałogu). Stwierdzono, że nastrój się poprawił, zmniejszyły się objawy lękowe, ustąpiły zaburzenia snu. Korzystny wpływ na bezsenność związaną z uzależnieniem od alkoholu wykazano w badaniu polisomnograficznym kontrolowanym placebo [51]. Stosowanie trazodonu w dawce do 200 mg podawanej na noc wyraźnie poprawiało efektywność snu i jego strukturę. Podejmuje się również próby zastosowania trazodonu w alkoholowym zespole abstynencyjnym. W jednej z nich [52] podawano przez 10 dni trazodon w dawce 100 mg 17 hospitalizowanym pacjentom. Stwierdzono, że lek ten wyraźnie zmniejszał nasilenie niektórych objawów zespołu abstynencyjnego (np. drżenia, niepokoju itd.).

Trazodon nie zmniejszał nasilenia objawów abstynencyjnych w wypadku odstawiania benzodiazepin u osób uzależnionych [53, 54]. W jednym z badań [54] stwierdzono, że trazodon stosowany w średniej dawce 185 mg umożliwiał utrzymanie abstynencji przez rok. W innym badaniu [53], kontrolowanym placebo, odsetek osób przyjmujących trazodon lub kwas walproinowy nie różnił się po 12 tygodniach od grupy przyjmującej placebo.

### **Zaburzenia erekcji**

Zaburzenia erekcji stanowią kolejną możliwość terapeutycznego zastosowania trazodonu z uwagi na antagonistyczne działanie na receptory  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  oraz 5-HT<sub>2A</sub>. W przeprowadzonych próbach klinicznych, kontrolowanych placebo [55], stwierdzono, iż stosowanie trazodonu w dawce 150–200 mg u niektórych pacjentów z psychogennymi zaburzeniami erekcji daje pozytywne wyniki. Niektórzy proponują łączenie trazodonu z johimbiną. W jednym z badań [56] kontrolowanym placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby trazodon w dawce 50 mg z johimbiną w dawce 15 mg charakteryzował się istotnie większą skutecznością niż placebo. U 71% leczonych po sto-

sowaniu skojarzonej terapii uzyskano poprawę (całkowitą lub częściową). U 58% poprawa utrzymywała się po 3 miesiącach, a u 56% badanych — po 6 miesiącach.

Trazodon może okazać się skuteczny w zaburzeniach seksualnych pojawiających się podczas leczenia SSRI nie tylko u mężczyzn, ale i kobiet. U pacjentki leczonej fluoksetyną w dawce 40 mg z powodu depresji bez pełnej poprawy dodatkowo pojawiło się znaczne obniżenie libido i anorgazmia. Łączne zastosowanie fluoksetyny 20 mg i trazodonu 150 mg przyniosło pełną remisję objawów depresyjnych i ustąpienie zaburzenia seksualnego [57].

### **Zaburzenia snu**

Stosowanie trazodonu w leczeniu bezsenności staje się coraz bardziej powszechne. Najczęściej przepisuje się go z powodu tego wskazania [58].

U osób zdrowych trazodon skracza stadium 1 i 2 snu, wydłuża sen wolnofalowy, nie wywołując istotnego wpływu na fazę REM [59]. U pacjentów z dużą depresją poza wydłużeniem snu wolnofalowego powoduje normalizację czasu trwania i latencji REM [60]. Bardzo dobrze udokumentowano korzystny wpływ trazodonu na bezsenność u chorych z zespołami depresyjnymi. Omówiono go w części dotyczącej leczenia zespołów depresyjnych. Działanie trazodonu poprawiające sen w innych zaburzeniach udokumentowano słabiej. Na przykład w bezsenności pierwotnej trazodon w dawce 50 mg charakteryzował się mniejszą skutecznością niż 10 mg zolpidemu [58]. Być może dawka trazodonu u niektórych pacjentów była zbyt mała. Zdaniem niektórych autorów, zbyt duże dawki wiążą się z ryzykiem objawów niepożądanych. Pewnym rozwiązaniem jest nowa postać o przedłużonym uwalnianiu leku (CR). Przy jej stosowaniu działanie rozkłada się równomiernie na wszystkie fazy snu [61]. Podczas stosowania niektórych leków przeciwdepresyjnych (np. fluoksetyny, wenlafaksyny) zwłaszcza w początkowym okresie pojawia się bezsenność lub nasileniu ulega już istniejąca. W takich przypadkach skuteczny okazuje się trazodon. Stwierdzono, że stosowanie trazodonu w dawce 100 mg wyraźnie poprawiało sen u pacjentów leczonych fluoksetyną lub bupropionem w porównaniu z placebo [62]. Obserwację tę potwierdzono w badaniu z zastosowaniem polisomnografii [63]. Skojarzenie trazodonu z SSRI ma efekt potencjalizujący: zwiększenie transmisji przez receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Przy takim połączeniu należy się liczyć z możliwością wystąpienia zespołu serotoninowego.

## Tolerancja i bezpieczeństwo stosowania trazodonu

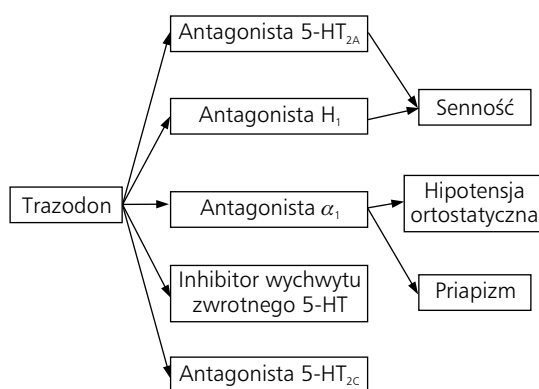
### Objawy niepożądane

W wypadku stosowania trazodonu, który powoduje zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny, za jego profil objawów niepożądanych odpowiada zajęcie postsynaptycznego receptora 5-HT<sub>2A</sub> związane z możliwością wystąpienia senności, a także działanie  $\alpha_1$ -adrenolityczne związane z ryzykiem wystąpienia hipotonii ortostatycznej i priapizmu. Dodatkowo za sedację odpowiada antagonizm względem receptora histaminergicznego H<sub>1</sub> [64].

### Profil objawów niepożądanych

Profil farmakodynamiczny trazodonu łączy się z najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi, do których należą: senność, nadmierna sedacja, uczucie zmęczenia, bóle i zawroty głowy, osłabienie, nudności, suchość błon śluzowych jamy ustnej, uczucie oszołomienia oraz hipotonia ortostatyczna (ryc. 1).

Sporadycznie pacjenci zgłaszają: bezsenność, utratę łaknienia, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, hipotonię oraz upośledzoną zdolność koncentracji uwagi. U niektórych chorych obserwuje się wysypkę skórą. Do rzadko występujących objawów niepożądanych należą zaburzenia ze strony układu krążenia (zaburzenia rytmu serca i zaburzenia przewodnictwa), zmiany morfologii krwi obwodowej (leukocytopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), zaburzenia czynności wątroby [65]. W związku z aktywnością  $\alpha_1$ -adrenergiczną obserwuje się również priapizm [64], który występuje u 1 na 6000–8000 mężczyzn leczonych trazodonem. Wystąpienie priapizmu jest wskazaniem do natychmiastowego odstawienia leku oraz



**Rycina 1.** Profil farmakologiczny trazodonu w kontekście objawów niepożądanych [64]

**Figure 1.** Pharmacological profile of trazodone in scope of the side effects

do natychmiastowego leczenia na oddziale urologicznym [66]. Istnieją opisy kazuistyczne jakościowych i ilościowych zaburzeń świadomości, epizodów manii oraz napadów uogólnionych występujących podczas leczenia trazodonem, a także łysienia i zaostrzenia przebiegu jaskry z wąskim kątem przesączania [67–70].

Trazodon powoduje mniej objawów niepożądanych związanych z zaburzeniami ze strony układu pokarmowego w porównaniu z lekami z grupy SSRI, a także mniej objawów antycholinergicznymi w porównaniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi [64].

### Porównanie dwóch postaci tabletek

Trazodon jest dostępny w dwóch postaciach farmaceutycznych: tabletki konwencjonalnej oraz o przedłużonym uwalnianiu (CR). W badaniach porównawczych obydwu postaci farmaceutycznych wykazano, że profil farmakokinetyczny postaci CR charakteryzuje się wolniejszym narastaniem stężenia leku w osoczu krwi oraz niższym stężeniem szczytowym występującym z opóźnieniem w stosunku do postaci klasycznej. Całkowita dawka dobową nie różniła się między postaciami, a zastosowanie postaci CR wiązało się ze zmniejszoną częstością działań niepożądanych [71, 72].

### Niebezpieczeństwo powikłań

Łączenie trazodonu z preparatami wzmagającymi przewodnictwo serotonergiczne wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego [73–79]. Mimo że w analizie retrospektywnej wykazano umiarkowany wpływ trazodonu na sprawność skurczową mięśnia sercowego, ale nie wykazano pogarszania arytmii nadkomorowych [80], w wypadku pacjentów obciążonych zaburzeniami rytmu i przewodnictwa, blokiem przedsionkowo-komorowym każdego stopnia i po zawale serca wskazana jest szczególna ostrożność, ponieważ istnieją opisy przypadków wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu oraz wydłużenia odstępu QT związanych ze stosowaniem trazodonu [81–83]. Z powyższych powodów nie należy prowadzić leczenia trazodonem u pacjentów z zawałem serca i w okresie wczesnej rekonwalescencji po zawale.

Trazodon ze względu na blokowanie receptora 5-HT<sub>2</sub> i  $\alpha_1$  jest stosowany w leczeniu objawów zaburzeń zachowania u osób z otępieniem. Z jednej strony wybór ten jest uzasadniony, gdyż jego profil farmakokinetyczny nie zmienia się z wiekiem. Z drugiej strony ze względu na jego własności farmakodynamiczne, jak możliwość wywołania hipotonii ortostatycznej czy też wywoływania lub zaostrzania komorowych zaburzeń rytmu, nale-

ży zachować zwiększoną ostrożność, stosując trazodon w populacji osób w podeszłym wieku [84].

W wypadku stosowania elektrowstrząsów łączne stosowanie trazodonu wiąże się z obniżeniem progu drgawkowego oraz możliwością wydłużenia czasu trwania napadu drgawkowego. Połączenie takie nie jest zalecane i należy wycofać trazodon z leczenia, gdy zamierza się rozpocząć terapię elektrowstrząsami [85–88].

### **Interakcje farmakodynamiczne**

#### **— skutki kliniczne**

Trazodon może nasilać działanie sedatywne benzodiazepin, barbituranów, alkoholu oraz innych preparatów działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Jest to istotne w wypadku stosowania tego leku w leczeniu osób uzależnionych od benzodiazepin lub alkoholu. Trazodon może również nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe oraz lotnych środków znieczulających. Może także powodować znaczną hipotonię ortostatyczną, która dodatkowo może się nasilać w wypadku jednoczesnego stosowania leków adrenolitycznych [89]. Z tego powodu pacjenci z nadciśnieniem tętniczym mogą wymagać modyfikacji dawki po włączeniu trazodonu. Lek podawany jednocześnie z pochodnymi fenotiazyny może nasilać działanie hipotensyjne. Trazodon antagonizuje działanie hipotensyjne metyldopy [90].

Istnieją doniesienia dotyczące skuteczności trazodonu w zmniejszeniu objawów negatywnych w schizofrenii [91, 92], gdyż nie obniża on przewodnictwa dopaminergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym i nie nasila objawów psychotycznych u chorych na schizofrenię. Jednocześnie wiadomo, że zastosowanie trazodonu wraz z chlorpromazyną lub trifluoperazyną powoduje znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego [89].

W wypadku stosowania inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) wymagany jest okres 14 dni przerwy między zakończeniem stosowania inhibitorów MAO i rozpoczęciem leczenia trazodonem. W wypadku stosowania trazodonu po leczeniu inhibitorami MAO wymagana jest przerwa w postaci co najmniej 7 dni. Nie wolno stosować łącznie trazodonu i leków z grupy inhibitorów MAO [93].

Łączenie trazodonu z guanetydyną, prazosyną, hydralazyną lub pochodnymi fenotiazyny zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń erekcji [66].

### **Interakcje farmakokinetyczne**

#### **— następstwa kliniczne**

Trazodon oraz jego metabolit m-CPP są słabymi inhibitorami enzymów kompleksu cytochromu P450. Mają

one najwyższe powinowactwo wobec izoenzymu CYP2D6 [93, 94]. Trazodon jest również substratem dla izoenzymu CYP3A4, który bierze udział w tworzeniu m-CPP [7, 93]. W przeciwieństwie do nefazodonu nie jest on silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. m-chlorofenylopiiperazyna jest metabolizowana przez izoenzym CYP2D6 [95]. Działa ona anksjogenicznie, co może powodować widoczne skutki kliniczne w grupie pacjentów należących do tak zwanych słabo metabolizujących (*poor metabolizers*) poprzez izoenzym CYP2D6 lub w przypadku stosowania równocześnie z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP2D6 (fluoksetyna, paroksetyna). Z klinicznego punktu widzenia istotne interakcje mogą zachodzić w wypadku równoczesnego stosowania silnych induktorów (np. karbamazepiny) lub inhibitorów izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazolu, ritonawiru, indinawiru), mogących powodować zmiany stężenia trazodonu w surowicy [93, 96]. Znany jest również przypadek śpiączki wywołanej łącznym zastosowaniem trazodonu i preparatów *Ginkgo biloba* (aktywujących izoenzym CYP 3A4) u pacjenta z chorobą Alzheimera, spowodowany prawdopodobnie zwiększeniem syntezy m-CPP przez CYP3A4 i nasileniem przekąźnictwa GABAergicznego [68]. Trazodon jest również induktorem glikoproteiny P [93].

Podczas stosowania trazodonu podwyższa się stężenie digoksyny oraz fenytoiny w surowicy krwi [97, 98]. Maleją stężenia pochodnych warfaryny, co wiąże się ze skróceniem czasu protrombinowego oraz obniżeniem wskaźnika INR [99, 100]. Tiorydazyna może powodować wzrost stężenia trazodonu w surowicy o 25% [101]. Eliminacja trazodonu z organizmu w 70% następuje przez nerki. Mniej niż 1% wydalane jest ze stolcem w postaci niezmienionej [102]. W wypadku stosowania trazodonu u chorych z niewydolnością nerek istnieje więc ryzyko kumulacji leku w organizmie.

### **Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży i karmiących**

Obecnie nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania trazodonu u pacjentów poniżej 18 lat. Trazodon należy do kategorii C w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży i może być stosowany jedynie w przypadkach, gdy korzyść dla matki przewyższa potencjalne zagrożenia dla płodu. Nie przeprowadzono odpowiednich badań klinicznych u kobiet w ciąży. Chociaż trazodon jest wydalany z mlekiem matki w niewielkim stopniu, nie należy go stosować u kobiet karmiących piersią. W badaniu obejmującym 6 karmiących kobiet wykazano, że dziecko otrzymuje średnio 0,65% dawki trazodonu przyjętej przez matkę [103].

**Przedawkowanie**

Przy przedawkowaniu trazodonu obserwuje się: senność, ilościowe zaburzenia świadomości, nudności, wymioty, suchość błon śluzowych jamy ustnej, zaburzenia oddychania, drgawki, zmiany w EKG, zaburzenia rytmu serca. Opisywane przypadki zatrucia śmiertelnego trazodonem występowały zwykle u pacjentów, którzy równocześnie przyjmowali leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy [104]. Opisano zatrucia trazodonem w dawce jednorazowej 9,2 g, po których dochodziło do pełnego powrotu do zdrowia [105].

**Miejsce trazodonu w praktyce klinicznej**

Trazodon jest lekiem od dawna stosowanym w leczeniu psychiatrycznym. Kiedyś stanowił alternatywę dla leków trójpierścieniowych — wykazując podobną skuteczność, był lepiej tolerowany i powodował mniej powikłań. Z powodu wprowadzenia nowych leków przeciwdepresyjnych o większym profilu bezpieczeństwa trazodon stosuje się rzadziej w leczeniu depresji. Wydaje się, iż obawy związane z możliwością wystąpienia niebezpiecznych objawów niepożądanych w wypadku leczenia trazodonem są nieco przesadne. Wystąpieniu na początku kuracji hipotonii ortostatycznej można zapobiec, wprowadzając lek stopniowo. Nowa formuła leku o przedłużonym uwalnianiu (CR) zmniejsza to ryzyko. Zaburzenia przewodnictwa mięśnia sercowego obserwowano bardzo rzadko, i to jedynie u pacjentów z chorobami serca, u których zastosowano duże dawki trazodonu. Priapizm jest nie-

zwykle rzadkim powikłaniem, ale większość autorów uważa, iż mimo to należy powiadomić pacjenta o ryzyku jego wystąpienia.

Przeciętnie stosowana dawka trazodonu w leczeniu zespołów depresyjnych wynosi 150–300 mg dziennie. 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 [11]. Rzadko zachodzi potrzeba stosowania dawek większych: 400–600 mg.

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 objawy niepożądane: seksualne, bezsenność, czasami również lęk. Ten ostatni objaw może się nasilać przy stosowaniu z fluoksetyną i paroksetyną — inhibitorami izoenzymu CYP2D6 (patrz — Interakcje farmakokinetyczne — następstwa kliniczne).

Nie do końca sprawdzono skuteczność i tolerancję trazodonu w leczeniu zaburzenia lęku uogólnionego. Na podstawie opublikowanych wyników badań można go uznać za interesującą alternatywę dla nielicznej grupy leków stosowanych w tym zaburzeniu.

Próby zastosowania trazodonu w innych problemach medycznych (jak pierwotne zaburzenia snu, zaburzenia erekcji) wymagają dalszych badań. Można go stosować najwyżej, gdy podstawowe leki zawodzą.

**Streszczenie**

*Trazodon należy do grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>2</sub> i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SARI). Jest lekiem przeciwdepresyjnym, który stosuje się w szerokim spektrum zaburzeń, począwszy od zaburzeń afektywnych i zaburzeń snu, kończąc na farmakoterapii uzależnień. Lek ten jest obecnie jedynym przedstawicielem tej grupy zarejestrowanym w Polsce. Ze względu na charakterystyczny profil działania trazodon stosuje się zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi preparatami. Celem pracy jest przegląd właściwości farmakologicznych trazodonu ze szczególnym odniesieniem do praktyki klinicznej. Omówiono również działania niepożądane związane ze stosowaniem trazodonu.*

**słowa kluczowe:** trazodon, SARI, farmakoterapia

**PIŚMIENICTWO**

1. Al-Yassiri M.M., Anker S.I., Bridges P.K. Trazodone — a new antidepressant. *Life Sciences* 1981; 28: 2449–2458.
2. Stahl S.M. *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications.* Cambridge University Press, Cambridge 2000.
3. Richelson E. Pharmacology of antidepressants characteristics of the ideal drug. *Mayo Clin. Proc.* 1994; 69: 1069–1081.
4. Cusack B., Nelson A., Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology* 1994; 114: 559–565.
5. Krege S., Goepel M., Sperling H., Michel M.C. Affinity of trazodone for human penile  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *BJU International* 2000; 85: 959–961.
6. Chiba K., Kobayashi K. Antidepressants. W: Levy H.R., Thummei K.E.,



- Trager W.F., Hansten P.D., Eichelbaum M. (red.). *Metabolic Drug Interactions*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000.
7. Rotzinger S., Fang J., Baker G.B. Trazodone is metabolized to mochlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources. *Drug Metab. Dispos.* 1998; 26: 572–575.
  8. Catanese B., Lisciani R. Investigation on the absorption and distribution of trazodone in rats, dogs and humans. *Boll. Chim. Farm.* 1970; 109: 369–373.
  9. Saletu-Zyhlarz G.M., Anderer P., Arnold O., Saletu B. Confirmation of the neurophysiologically predicted therapeutic effects of trazodone on its target symptoms depression, anxiety and insomnia by postmarketing clinical studies with a controlled-release formulation in depressed outpatients. *Neuropsychobiology* 2003; 48: 194–208.
  10. Lader M. Recent experience with trazodone. *Psychopharmacology* 1987; 20: 39–47.
  11. Schatzberg A.F. Trazodone: a 5-year review of antidepressant efficacy. *Psychopathology* 1987; 20 (supl. 1): 48–56.
  12. Eckermann F., Boefers U., Guthy H., Harrach A. Clinical trials with Thombran, results of double-blind studies. W: Gershon S., Rickles W.H., Silvestrini B. (red.). *Trazodone: a new broad-spectrum antidepressant*. Proc. 11<sup>th</sup> Congr. of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Vienna 1978: 69–74.
  13. 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.
  14. Goldberg H.L., Finnerty R.J. Trazodone in the treatment of neurotic depression. *J. Clin. Psychiatry* 1980; 41: 430–434.
  15. Patten S.B. The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression. *Can. Med. Assoc. J.* 1992; 146: 1177–1182.
  16. Feighner J.P. Trazodone, a triazolopyridine derivative, in primary depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1980; 41: 250–255.
  17. 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.
  18. Poldinger W. Experiences with doxepin and trazodone in the therapy with outpatients suffering from depression. *Psychopathology* 1984; 17: 30–36.
  19. Blacker R., Shanks N.J., 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* 1988; 95: 518–524.
  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: 57–513.
  22. Aprile F., Dionisio A., de Gregorio M. Etoperidone, maprotyline and trazodone for the therapy of severe depressive conditions requiring hospital admission — a standard controlled study. *Acta Therapeutica* 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: efficacy 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. 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.
  29. 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.
  30. 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.
  31. Federoff J.P., Robinson R.G. Tricyclic antidepressants in the treatment of poststroke depression. *J. Clin. Psychiatr.* 1989; 50 (supl. 7): 18–23.
  32. Gawronski D.W., Reding M.J. Post-stroke depression: an update. *Curr. Arteriosclerosis. Rep.* 2001; 3: 307–312.
  33. Wheatley D. Evaluation of trazodone in the treatment of anxiety. *Curr. Ther. Res.* 1976; 20: 74–83.
  34. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. *Arch. Gen Psychiatry* 1993; 50: 884–895.
  35. Gale C., Oakley-Brown M. Anxiety disorder. *BMJ* 2000; 321: 1204–1207.
  36. 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.
  37. 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.
  38. Mavissakalian M., Perel J., Bowler K., Dealey R. Trazodone in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *Am. J. Psychiatry* 1987; 144: 785–787.
  39. 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.
  40. 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.
  41. Singareddy R.K., Balon R. Sleep in posttraumatic stress disorder. *Ann. Clin. Psychiatry* 2002; 14: 183–190.
  42. Moon C.A.L., Chapman J.P.O., Healey J.C. The treatment of mixed affective disorders in general practice: a comparison of trazodone and dothiepin. *Curr. Med. Res. Opin.* 1990; 12: 34–43.
  43. Tariot P.N. Treatment strategies for agitation and psychosis in dementia. *J. Clin. Psychiatry* 1996; 57 (supl. 14): 21–29.
  44. 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.
  45. Lebert F., Pasquier F., Petit H. Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry* 1994; 55: 536–538.
  46. Salzman C. Treatment of the agitation of late-life psychosis and Alzheimer's disease. *Eur. Psychiatry* 2001; 16 (supl. 1): 25–28.
  47. Herrmann N. Recommendations for the management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Can. J. Neurol.* 2001; 28 (supl. 1): S96–S107.
  48. Amit Z., Smith B.R. Neurotransmitter systems regulating alcohol intake. W: Najnjo C.A., Sellers E.M. (red.). *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism*. Springer, Berlin 1992: 161–183.
  49. Najnjo C.A., Bremner K.E. Clinical pharmacology of serotonin-altering medications for decreasing alcohol consumption. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28 (supl. 2): 221–229.
  50. 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.
  51. 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.
  52. Roccatagliata G., Albano C., Maffini M., Farelli S. Alcohol withdrawal syndrome: treatment with trazodone. *Int. Pharmacopsychiat.* 1980; 15: 105–110.
  53. 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.

54. Anseau M., De Roeck J. Trazodone in benzodiazepine dependence. *J. Clin. Psychiatry* 1993; 54: 189–191.
55. 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.
56. Montorsi F., Strambi L.F., Guazzoni G. i wsp. Effect of yohimbine-trazodone on psychogenic impotence: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 1994; 44: 732–736.
57. Michael A., O'Donnell E. Fluoxetine-induced sexual dysfunction reversed by trazodone. *Can J. Psychiatry* 2000; 45:
58. James S.P., Mendelson W.B. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 752–755.
59. 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.
60. 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.
61. Saletu B., Prause W., Anderer P. i wsp. Insomnia in somatoform pain disorder: sleep laboratory studies on differences to controls and acute effects of trazodone, evaluated by the Somnolyzer 24 × 7 and the siesta database. *Neuropsychobiology* 2005; 51: 148–163.
62. Nierenberg A.A., Adler L.A., Peselow E., Zornberg G., Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am. J. Psychiatry* 1994; 151: 1069–1072.
63. 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.
64. Stahl S. Serotonin antagonism and reuptake inhibition; pharmacology and physiology of CNS serotonin housekeeping. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 7 (supl. 1): S117.
65. Agnoli A., De Gregorio M., Dionisio A. Trazodone, a review of clinical literature and personal experience. *Psychopathology* 1984; 17 (supl. 2): 88–103.
66. Warner M.D., Peabody C.A., Whiteford H.A. Trazodone and priapism. *J. Clin. Psychiatry* 1987; 48: 244–245.
67. Darko W., Guharoy R., Rose F., Lehman D., Pappas V. Myoclonus secondary to the concurrent use of trazodone and fluoxetine. *Vet. Hum Toxicol.* 2001; 43: 214–215.
68. Galluzzi S., Zanetti O., Binetti G., Trabucchi M., Frisoni G.B. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 679–680.
69. Mercke Y., Sheng H., Khan T., Lippmann S. Hair loss in psychopharmacology. *Ann. Clin. Psychiatry* 2000; 12: 35–42.
70. Pae C.U., Lee C.U., Lee S.J., Lee C., Paik I.H. Association of low dose trazodone treatment with aggravated angle-closure glaucoma. *Psych. Clin. Neurosciences.* 2003; 57: 127–128.
71. Monteleone P., Delrio G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a controlled-release formulation of trazodone versus the conventional formulation in healthy volunteers. *Ital. J. Neurol. Sci.* 1993; 14: 443–449.
72. Moon C.A.L., Laws D., Stott P.C., Hayes G. Curr Efficacy and tolerability of controlled-release trazodone in depression: a large multicentre study in general practice. *Med. Res. Opin.* 1990; 12: 160–168.
73. Reeves R.R., Sullen J.A. Serotonin syndrome produced by paroxetine and low-dose trazodone. *Psychosomatics* 1995; 36: 159–160.
74. Nisijima K. A case of serotonin syndrome induced by concomitant treatment with low dose trazodone and amitriptyline and lithium. *Int. J. Psychopharmacol.* 1996; 11: 289–290.
75. Goldberg R.J., Huk M. Serotonin syndrome from trazodone and buspirone. *Psychosomatics.* 1992; 33: 235–236.
76. Graber M.A., Hoehns T.B., Perry P.J. Sertraline-phenelzine drug interaction: a serotonin syndrome reaction. *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 732–735.
77. McCue R.E., Joseph M. Venlafaxine — and trazodone-induced serotonin syndrome. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 2088–2089.
78. George T.P., Godleski L.S. Possible serotonin syndrome with trazodone addition to fluoxetine. *Biol. Psychiatry* 1996; 39: 384–385.
79. Reeves R.R., Bullen J.A. Serotonin syndrome produced by paroxetine and low-dose trazodone. *Psychosomatics.* 1995; 36: 159–160.
80. Himmelhoch J.M., Schechtman K., Auchenbach R. The role of trazodone in the treatment of depressed cardiac patients. *Psychopathology* 1984; 17: 51–63.
81. Vitullo R.R., Wharton J.M., Alien N.B., Pritchett E.L. Trazodone-related exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia. *Chest* 1990; 98: 247–248.
82. Mazur A., Strasberg B., Kusniec J., Sclarovsky S. QT prolongation and polymorphous ventricular tachycardia associated with trazodone-amiodarone combination. *Int. J. Cardiol.* 1995; 52: 27–29.
83. Levenson J.L. Prolonged QT interval after trazodone overdose. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 969–970.
84. Rudorfer M.V., Potter W.Z. Antidepressants: a comparative review of the clinical pharmacology and therapeutic use of the "newer" versus the "older" drugs. *Drugs* 1989; 37: 713–738.
85. Lanes T., Ravaris C.L. Prolonged ECT seizure duration in a patient taking trazodone. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150: 525.
86. Kaufman K.R., Finstead B.A., Kaufman E.R. Status epilepticus following electroconvulsive therapy. *Mt. Sinai. J. Med.* 1986; 53: 119–122.
87. Lefkowitz D., Kilgo G., Lee S. Seizures and trazodone therapy. *Arch. Gen. Psych.* 1985; 42: 523.
88. Newron D.B. Seizure possibly caused by trazodone HCl. *Am. J. Psychiatry* 1983; 140: 642.
89. Asayesh K. Combination of trazodone and phenothiazines: a possible additive hypotensive effect. *Can. J. Psychiatry* 1986; 31: 857–858.
90. van Zwieten P.A. Inhibition of the central hypotensive effect of clonidine by trazodone, a novel antidepressant. *Pharmacology* 1977; 15: 331–336.
91. Hayashi T., Yokota N., Takahashi T. i wsp. Benefits of trazodone and mianserin for patients with late-life chronic schizophrenia and tardive dyskinesia: an add-on, double-blind, placebo-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 12: 199–205.
92. Singh A.N., Saxena B., Nelson H.L. A controlled study of trazodone in chronic schizophrenic patients with pronounced depressive symptomatology. *Curr. Ther. Res.* 1978; 23: 485–499.
93. Cozza K.L., Armstrong S.C., Oesterheld J.R. Drug interaction principles for medical practice. APPI 2003. Washington D.C.
94. Norman T.R. The new antidepressants — mechanism of action. *Aust. Prescr.* 1999; 22: 106–108.
95. Rotzinger S., Fang J., Coutts R.T., Baker G.B. Human CYP2D6 and metabolism of m-chlorophenylpiperazine. *Biol. Psychiatry.* 1998; 44: 1185–1191.
96. Otani K., Tanaka O., Kaneko S., Ishida M., Yasui N., Fukushima Y. Mechanism of the development of trazodone withdrawal symptoms. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1994; 9: 131–133.
97. Dorn J.M. A case of phenytoin toxicity possibly precipitated by trazodone. *J. Clin. Psychiatry* 1986; 7: 89–90.
98. Rauch P.K., Jenike M.A. Digoxin toxicity possibly precipitated by trazodone. *Psychosomatics* 1984; 25: 334–335.
99. Haria M., Fitton A., Tavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs and Aging* 1994; 4: 331–335.
100. Small N.L., Giamonna K.A. Interaction between warfarin and trazodone. *Annals of Pharmacotherapy* 2000; 34: 734–736.
101. Yasui N., Otani K., Kaneko S. i wsp. Inhibition of trazodone metabolism by thioridazine in humans. *Ther. Drug Monit.* 1995; 17: 333–335.
102. Jauch R., Kopitar Z., Prox A., Zimmer A. Pharmacokinetics and metabolism of trazodone in man. *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 2084–2089.
103. Verbeeck R.K., Ross S.G., McKenna E.A. Excretion of trazodone in breast milk. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 22: 367–370.
104. Gamble D.E., Peterson L.G. Trazodone overdose: four years of experience from voluntary reports. *J. Clin. Psychiat.* 1986; 47: 544–546.
105. Ayd F.J. Which antidepressant to choose — part II. The overdose factor. *Psychiatr. Ann.* 1984; 14: 212–214.