

## Trazodon – lek przeciwdepresyjny: mechanizm działania i miejsce w leczeniu depresji

### Trazodon – the antidepressant: mechanism of action and its position in the treatment of depression

Marek Jarema<sup>1</sup>, Dominika Dudek<sup>2,3</sup>, Jerzy Landowski<sup>4</sup>,  
Janusz Heitzman<sup>5,6</sup>, Jolanta Rabe-Jabłońska<sup>7</sup>, Janusz Rybakowski<sup>8</sup>

<sup>1</sup> III Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

<sup>2</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych UJ CM w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

<sup>3</sup> Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

Dyrektor: prof. dr hab. K. Wędzony

<sup>4</sup> Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Landowski

<sup>5</sup> Klinika Psychiatrii Sądowej IPiN w Warszawie

Kierownik: dr hab. n. med. J. Heitzman

<sup>6</sup> Katedra Psychiatrii UJ CM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Bomba

<sup>7</sup> Katedra Psychiatrii, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

<sup>8</sup> Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

#### Summary

The pharmacological properties and possible clinical use of trazodon in the treatment of depression are presented. Trazodon is the only antidepressant from the SARI (Serotonin Antagonists and Reuptake Inhibitors) group available in Poland. It has a wide pharmacodynamic profile (being an antagonist of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> serotonergic receptors,  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  adrenergic receptors as well as H1 histaminergic receptors, and in higher doses it blocks the SERT serotonin transporter) which explains its wide therapeutic spectrum ranging from symptomatic treatment, through the potentialization of other drugs activity, all the way to monotherapy of depressive syndromes. An especially complex action on the serotonergic system results in the lack of unwanted side-effects during treatment with trazodon (e.g. sexual dysfunction, significant body weight gain), which may be present during the treatment

---

Artykuł powstał dzięki środkom uzyskanym z grantu edukacyjnego firmy G-PHARMA Consulting.

with other drugs (selective serotonin reuptake inhibitors). It is metabolised by the CYP450 isoenzyme: mainly the 2D6 and 3A4. This requires its dose to be adjusted when administered simultaneously with other drugs influencing the activity of those isoenzymes. Trazodon CR is an orally administered controlled release form, which simplifies its dosage and reduces the risk of adverse effects. Usually doses of 75 to 600mg daily are used; in the elderly those doses should be lower. Trazodon turned out to be effective in the treatment of various depressive syndromes, amongst them depression with insomnia, with anxiety and unrest, as well as depression in the elderly. In the recommended dose spectrum, trazodon is well tolerated. Unwanted adverse effects of the drug appear rarely and they are: somnolence, dizziness, gastrointestinal dysfunctions, and dry mouth.

**Słowa kluczowe:** depresja, leki przeciwdepresyjne, SARI, trazodon

**Key words:** depression, antidepressant, SARI, trazodon

## 1. Wstęp

Mimo znacznego postępu w leczeniu farmakologicznym zaburzeń psychicznych w ostatnich latach, nadal podstawową zasadą leczenia jest indywidualny dobór leku. Najprawdopodobniej wynika to z heterogenności grup chorych, nawet z tym samym rozpoznaniem. Szereg czynników biologicznych i innych ma wpływ na kształtowanie się obrazu zaburzeń, a także na efekt leczenia. Szczególnie widoczne to jest w odniesieniu do depresji, w której brak markerów biologicznych oraz wyraźny udział czynników psychologicznych w kształtowaniu jej obrazu często powoduje trudności w procesie terapeutycznym. Wprowadzenie nowych leków przeciwdepresyjnych, o unikalnym mechanizmie działania, stanowi poszerzenie oferty terapeutycznej, ale nie gwarantuje skuteczności leczenia u wszystkich chorych [1]. Zdarza się także, że wobec niespełnienia oczekiwań idealnego leku przeciwdepresyjnego przez substancje o nowatorskim mechanizmie działania wraca się do stosowania leków wprowadzonych do leczenia jakiś czas temu. Przykładem tego jest renesans trazodonu w leczeniu depresji. Trazodon obok nefazodonu (nie stosowanego w Europie) jest lekiem przeciwdepresyjnym z grupy antagonistów receptorów serotoninowych i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotonininy (*SARI* – *ang.* serotonin antagonists and reuptake inhibitors).

Działanie przeciwdepresyjne trazodonu znane było od dawna. Został on wprowadzony do lecznictwa na początku lat 70. XX w., w latach 80. zaś był najczęściej przepisywanym lekiem przeciwdepresyjnym w Stanach Zjednoczonych [2]. Wprowadzenie i promocja leków hamujących zwrotny wychwyt serotonininy (SSRI) spowodowały zmniejszenie zainteresowania lekami przeciwdepresyjnymi o innym mechanizmie działania, ale analiza profilu farmakologicznego trazodonu pozwoliła na poszerzenie wskazań terapeutycznych i uznanie jego wielu możliwości. Obecnie lek ten odnalazł znaczące miejsce w leczeniu farmakologicznym depresji, dlatego istotne jest przypomnienie podstawowych informacji o nim i jego zastosowaniu.

## 2. Właściwości farmakologiczne trazodonu

Pod względem budowy chemicznej jest to pochodna triazolopirydyny: 2-{3-[4(m. chlorofenylo)-1-piperazylo]-propylo}-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirydy-3(2H)-non.

Pierwsza praca na temat trazodonu ukazała się w roku 1968 [3]. Pod względem farmakologicznym został on określony jako „atypowy lek przeciwdepresyjny” ze względu na brak, charakterystycznego dla ówczesnych leków przeciwdepresyjnych, działania w klasycznych testach farmakologicznych. Z kolei w innych testach przesiewowych wykazywał cechy typowego leku przeciwdepresyjnego: długoterminowe podawanie zwierzętom trazodonu prowadziło do zmniejszenia się liczby receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i serotoninowych (głównie  $5HT_{2A}$ ) [4]. W roku 1981 w Stanach Zjednoczonych został on dopuszczony przez FDA do leczenia zespołów depresyjnych. Obecnie jest zarejestrowany w wielu krajach. W Polsce od roku 2002 jest dostępna jego forma o kontrolowanym uwalnianiu pod nazwą Trittico® CR.

### *Właściwości farmakodynamiczne*

Działanie farmakodynamiczne trazodonu jest złożone [5, 6, 7]. Wpływa bezpośrednio na układ serotonergiczny jako antagonist receptorów  $5-HT_{2A}$  i  $5-HT_{2C}$  oraz inhibitor transportera serotoniny (SERT). Ponadto blokuje receptory: histaminowy  $H_1$  oraz adrenergiczne –  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$ . Działania na transportery innych monoamin: dopaminy (DAT) czy noradrenaliny (NET), są słabe i nie mają żadnego znaczenia klinicznego, podobnie jak jego wpływ na układ cholinergiczny. Jego powinowactwo do poszczególnych receptorów – istotne w zakresie stosowanych dawek leku – przedstawia się następująco (w kolejności malejącej):  $5-HT_{2A} > \alpha_1 > H_1 > \alpha_2 > SERT > 5-HT_{2C}$ . Taka kolejność wyjaśnia właściwości kliniczne trazodonu jako leku wielofunkcyjnego [7], który ma wiele zastosowań klinicznych w zależności od użytej dawki.

W dawce od 25 do 150 mg efekty kliniczne trazodonu wynikają z jego działań antagonistycznych wobec receptorów:  $5-HT_{2A}$ ,  $\alpha_1$  oraz  $H_1$ . To łączne działanie wyraźnie poprawia sen, i to w zakresie wszystkich jego faz. Zablokowanie receptorów:  $H_1$  i  $\alpha_1$  ułatwia zasypianie (efekt sedatywny) [8], zablokowanie receptora  $5-HT_{2A}$  znacznie poprawia jakość snu: skraca jego latencję, poprawia jego ciągłość, zwiększa ilość snu głębokiego (faz NREM 3+4) bez wpływu na sen REM [9, 10]. U chorych z epizodem dużej depresji trazodon ponadto wydłuża latencję REM i nieco skraca czas trwania tej fazy snu [10]. Znaczne zablokowanie receptorów  $5-HT_{2A}$ , występujące już przy stosunkowo niskich dawkach trazodonu, zmniejsza lęk wywołany stymulacją tego receptora (jak to ma miejsce np. w pierwszych dniach stosowania leków z grupy SSRI) [7]. Zablokowanie receptorów:  $H_1$  oraz  $\alpha_1$  powoduje nadmierną senność, a dodatkowo receptora  $\alpha_1$  – ortostatyczny spadek ciśnienia krwi [11]. Ryzyko tych objawów wzrasta wraz z dawką trazodonu i najczęściej występuje jedynie na początku leczenia – po kilku dniach następuje zazwyczaj adaptacja. Zablokowanie receptora  $H_1$  prowadzi do wzrostu masy ciała. W czasie leczenia trazodonom obserwuje się niekiedy przyrost masy ciała, jest on jednak niższy w porównaniu z występującym przy stosowaniu innych leków o działaniu sedatywnym. Niezwykle rzadkim objawem ubocznym (1:10 000 – 1:20 000) [12], wynikającym z antagonistycznego działania trazodonu na receptor  $\alpha_1$ , jest priapizm. Wymaga natychmiastowego przerwania podawania leku, niekiedy natychmiastowej interwencji lekarskiej. Zwiastunem jego wystąpienia może być pojawianie się spontanicznych, przedłużających się erekcji. Najczęściej zablokowanie

receptora  $\alpha_1$  wiąże się z poprawą funkcji seksualnych, które są w zespołach depresyjnych zaburzone, a większość leków przeciwdepresyjnych dodatkowo je nasila.

Przy stosowaniu dawek trazodonu powyżej 150 mg dołączają się inne efekty kliniczne, związane z istotnym zahamowaniem transportera serotoniny (SERT) oraz zablokowaniem receptorów:  $\alpha_2$  i 5-HT<sub>2C</sub>. Ujawnia się jego pełne działanie przeciwdepresyjne, będące wypadkową złożonego wpływu na układ serotonergiczny, a jego efektem są [6, 7]:

1. wzrost przeżywalności poprzez receptor postsynaptyczny 5-HT<sub>1A</sub> (wzrost transmisji serotonergicznej w wyniku adaptacyjnego zmniejszenia wrażliwości (ang. *down-regulation*) autoreceptorów 5-HT<sub>1A</sub> w następstwie wzrostu stężenia serotoniny po zahamowaniu jej wychwytu zwrotnego + zwiększenie puli serotoniny wiążącej się z receptorem postsynaptycznym 5-HT<sub>1A</sub> w związku z zablokowaniem przez trazodon dostępu neuroprzekaźnika do receptorów: 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>),
2. wzrost aktywności układów: noradrenergicznego i dopaminergicznego, a spadek glutaminergicznego, w korze przedczołowej (przesunięcie równowagi pomiędzy aktywacją przeciwstawnie działających receptorów postsynaptycznych 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> i 2C na korzyść tego pierwszego w wyniku zablokowania przez trazodon receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i 2C).

Efektem zablokowania przez trazodon receptorów 5-HT<sub>2</sub> jest zmniejszone ryzyko wystąpienia objawów ubocznych, które występują często przy stosowaniu innych leków hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI, SNRI). Do objawów tych należą: lęk, bezsenność, zaburzenia seksualne, spadek łaknienia [7]. Zablokowanie receptora 5-HT<sub>2A</sub> przede wszystkim zmniejsza nasilenie lęku, poprawia sen, zablokowanie receptora 5-HT<sub>2C</sub> – poprawia łaknienie i zmniejsza nasilenie zaburzeń funkcji seksualnych.

Trazodon hamuje potasowy kanał jonowy hERG. Efekt ten, zależny od stężenia leku, widoczny jest dopiero przy stężeniach przekraczających terapeutyczne [13]. Sądzi się, iż ten mechanizm działania może zwiększać ryzyko wydłużenia odcinka QTc i ewentualnie związanych z nim zaburzeń rytmu serca, ale jedynie u osób z odpowiednią predyspozycją, po przedawkowaniu leku czy w wyniku interakcji z niektórymi lekami (leki o działaniu antyarytmicznym, inhibitory izoenzymu CYP3A4).

#### *Właściwości farmakokinetyczne*

Trazodon CR jest postacią leku o kontrolowanym uwalnianiu. Dzięki temu jego maksymalne stężenie w osoczu jest niższe i narasta wolniej w porównaniu z konwencjonalną formą leku, utrzymując się dłużej na terapeutycznym poziomie. Umożliwia to jego stosowanie raz na dobę oraz poprawia wyraźnie tolerancję [14]. Lek ten jest prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jego biodostępność jest niezależna od wieku. Maksymalne stężenie (C maks.) występuje po 4 godz. od przyjęcia formy CR leku, okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wynosi 12 godz. Stosowany w tej samej dawce po 3–4 dniach osiąga stałe stężenie (*steady-state*). Trazodon wiąże się silnie (89–95%) z białkami osocza, głównie albuminami [15].

Trazodon w większości wydalany jest w postaci metabolitów: w 75% z moczem, w 25% z żółcią. Metabolizowany jest w wątrobie przez izoenzym 3A4 cytochromu P450, prawdopodobnie również w mniejszym stopniu przez 2D6 czy 1A2 [15, 16]. Zaleca się ostrożność przy łączeniu trazodonu z lekami hamującymi lub blokującymi izoenzym CYP3A4 – jego inhibitory (np. ritonawir, ketokonazol) mogą zwiększać stężenie trazodonu w organizmie; induktory (np. karbamazepina) – zmniejszać. Eliminacja trazodonu z organizmu zmniejsza się z wiekiem, jest mniejsza u kobiet [17].

Metabolity trazodonu nie wykazują aktywności farmakodynamicznej z wyjątkiem meta-chlorofenylopiiperazyny (m-CPP), która jest produktem działania izoenzymu 3A4. Meta-chlorofenylopiiperazyna ma szeroki profil działania farmakodynamicznego. Działa agonistycznie na szereg receptorów serotonergiczných, na niektóre z nich odwrotnie niż trazodon (np. receptory: 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>). U pacjentów przyjmujących trazodon stężenie m-CPP jest znacznie niższe od stężenia trazodonu (do 20%) [18]. m-CPP poza tym charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania i z tych dwóch powodów najczęściej ryzyko wystąpienia efektów niepożądanych jest znikome. Również wspomniane przeciwstawne działanie trazodonu na niektóre receptory zapobiega wystąpieniu tych działań niepożądanych. Izoenzym CYP2D6 inaktywuje m-CPP [19]. Zmniejszenie się aktywności tego izoenzymu, uwarunkowane genetycznie (ang. *poor metabolizers*), bądź wynikające z hamowania przez równocześnie podawany inny lek (inhibitor 2D6), może – zdaniem niektórych [20] – zwiększać ryzyko objawów niepożądanych wynikających z działania farmakodynamicznego m-CPP.

### 3. Zastosowanie kliniczne trazodonu

Wskazaniem do stosowania trazodonu są zaburzenia depresyjne o różnej etiologii, w tym depresja przebiegająca z lękiem. Jednakże badania kliniczne wskazują na szerszy profil jego działania i pozwalają na scharakteryzowanie subpopulacji pacjentów depresyjnych, którzy mogą odnieść szczególną korzyść z leczenia trazodonem.

#### a. Trazodon w zaburzeniach depresyjnych

Liczne badania kliniczne wykazały skuteczność przeciwdepresyjną trazodonu w dawce 150–600 mg/d., zarówno w porównaniu z placebo, jak i z aktywnym komparatorem. Już od lat 80. XX w. porównywano trazodon z lekami trójpierścieniowymi (TLPD): imipraminą [21, 22, 23, 24], amitriptyliną [25, 26] i doksepiną [27]. Badania wykazały, że trazodon jest równie skutecznym lekiem przeciwdepresyjnym jak TLPD, a równocześnie ze względu na brak działania antycholinergicznego i kardiotoksycznego ma lepszy profil tolerancji i bezpieczeństwa. Zwrócono uwagę na szybki efekt przeciwlękowy oraz poprawę parametrów snu. Może to odpowiadać za szybszą niż w przypadku TLPD ogólną poprawę stanu psychicznego pacjentów [28].

Pod względem skuteczności trazodon porównywano także z lekami czteropierścieniowymi: mianseryną [29] i maprotiliną [30, 31]. W badaniach tych, analogicznie do badań porównawczych z TLPD, trazodon charakteryzował się podobną skutecznością, przy bardziej korzystnym profilu tolerancji.

Ponieważ aktualnie lekami najczęściej stosowanymi u pacjentów z depresją są SSRI, porównano działanie trazodonu z działaniem fluoksetyny [32], fluoksaminy [33], sertraliny [34] oraz paroksetyny [35]. Wyniki tych badań wskazują na brak istotnych różnic skuteczności pomiędzy SSRI a trazodonem w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Dodatkowa korzyść ze stosowania trazodonu wiązała się z poprawą wszystkich parametrów snu oraz zmniejszeniem lęku i niepokoju już w krótkim czasie po włączeniu leku. Efekt ten, a zwłaszcza wczesne złagodzenie bezsenności, może mieć korzystny wpływ na dalszą współpracę z pacjentem w zakresie leczenia, jakość życia i ogólne funkcjonowanie chorego. Ogólna tolerancja leczenia była podobna u pacjentów leczonych trazodonem i SSRI, natomiast występowały różnice w profilu działań niepożądanych. Pierwszy z nich najczęściej powodował sedację i uczucie zmęczenia, natomiast SSRI – nudności, biegunki/luźne stolce, bezsenność. Powyższe objawy występowały zazwyczaj na początku leczenia, miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowały z czasem samoistnie. Trazodon okazał się skuteczny również w zapobieganiu nawrotom depresji: był dobrze tolerowany i rzadko odstawiany przez pacjentów w terapii długoterminowej [36].

Zarówno profil farmakologiczny trazodonu, jak i doświadczenie kliniczne związane z jego stosowaniem, wskazują, że lek ten poprawia sen, uspokaja pacjentów, jest przy tym bezpieczny i dobrze tolerowany. Liczne dane ukazują dodatkowe właściwości trazodonu: poprawę funkcji seksualnych [37], efekt terapeutyczny w zaburzeniach lękowych [38], działanie pomocnicze w leczeniu pacjentów uzależnionych od alkoholu i benzodiazepin [39]. Ma to istotne znaczenie w praktyce klinicznej, gdyż u większości pacjentów zgłaszających się z powodu depresji występują dodatkowe problemy: zaburzenia lękowe, bezsenność, nadużywanie alkoholu i/lub leków uspokajających i nasennych (co jest niejednokrotnie wynikiem prób samoleczenia zaburzeń nastroju).

#### b. Depresja z bezsennością

Bezsenność może być nie tylko objawem depresji, często utrzymującym się dość długo w trakcie leczenia i przetrwałym nawet po ustąpieniu innych symptomów, ale i efektem niepożądanym jej terapii; takie problemy ze snem występują przy stosowaniu bupropionu, nierzadko podczas leczenia wenlafaksyną czy SSRI. Trazodon wpływa korzystnie nie tylko na ilość snu, ale i na jego strukturę: skraca stadium 1 i 2 snu NREM, wydłuża sen wolnofalowy, nie powoduje supresji snu REM (jak to czynią inne leki przeciwdepresyjne, np. TLPD) [40, 41]. Te właściwości sprawiają, że może on być stosowany jako lek nasenny. W odróżnieniu od innych leków stosowanych w leczeniu bezsenności, zażywanie trazodonu nie wiąże się z ryzykiem uzależnienia, z ryzykiem sedacji w ciągu dnia, ryzykiem paradoksalnego pobudzenia czy efektu amnestycznego. Z tego względu może stanowić bezpieczną i efektywną formę leczenia bezsenności u osób starszych. Takie działanie poprawiające sen jest niewątpliwą zaletą monoterapii trazodonem chorych z zaburzeniami depresyjnymi przebiegającymi z bezsennością. Problemy ze snem mogą pojawiać się również w trakcie leczenia innym lekiem przeciwdepresyjnym, który pod wieloma względami jest u danego pacjenta skuteczny i bezpieczny. W takiej sytuacji możliwym postępowaniem jest dołączenie w godzinach

wieczornych niskiej dawki trazodonu. W badaniach klinicznych potwierdzono poprawę snu u chorych – otrzymujących paroksetynę, sertralinę, citalopram, fluoksetynę, bupropion, wenlafaksynę lub imipraminę – po zastosowaniu 100 mg trazodonu. Decydując się na takie leczenie skojarzone, należy zwracać uwagę na możliwość wystąpienia powikłania w postaci zespołu serotoninowego [42].

### c. Depresja z dysfunkcjami seksualnymi

Problemem, który często towarzyszy depresji, są dysfunkcje seksualne (spadek libido, niemożność czerpania satysfakcji seksualnej, brak prawidłowej reakcji na bodźce seksualne, zaburzenia erekcji, ejakulacji i orgazmu). Dysfunkcje seksualne z jednej strony mogą być wynikiem innych objawów depresyjnych, z drugiej – stanowią objaw uboczny leczenia. Najwięcej danych na temat polekowych zaburzeń seksualnych dotyczy TLPD, SSRI i SNRI. Mniejszym ryzykiem wywołania dysfunkcji obarczone są leki przeciwdepresyjne o innych mechanizmach działania (bupropion, mirtazapina, mianseryna, moklobemid, reboksetyna, agomelatyna, tianeptyna lub trazodon) [43]. Zaburzenia seksualne często pozostają nierozpoznane w praktyce psychiatrycznej, pacjenci nie zgłaszają ich spontanicznie, a lekarze zwykle o nie nie pytają. Warto sobie uświadomić, że ich wystąpienie może być dla chorego niezwykle dokuczliwe i stanowić przyczynę złej współpracy i odstawienia leków. Dlatego też wybór terapii przeciwdepresyjnej powinien uwzględniać również i ten aspekt funkcjonowania chorego. Istnieją doniesienia, że dodanie trazodonu do leku z grupy SSRI może powodować ustąpienie dysfunkcji seksualnych związanych z leczeniem [42, 44, 45]. Warto również pamiętać, że trazodon może być stosowany jako jeden z wariantów leczenia zaburzeń erekcji (działanie wykraczające poza wskazania do stosowania trazodonu) [46]. Działanie farmakologiczne trazodonu poprawia kurczliwość ciał jamistych członka oraz ma działanie relaksacyjne na mięśniówkę gładką [43]. Opisano działanie niepożądane w postaci wystąpienia priapizmu, jednak powikłanie to pojawia się rzadko: 1 na 10 000 – 1 na 20 000 leczonych mężczyzn.

### d. Depresja z lękiem i niepokojem oraz zaburzenia lękowe

Zespołowi depresyjnemu często towarzyszą objawy lękowe oraz pełnoobjawowe zaburzenia lękowe (np. lęk napadowy lub uogólnione zaburzenia lękowe). Współchorobowość zaburzeń lękowych i depresji ocenia się na 47–58% w ciągu życia [47]. Zjawisko to niesie za sobą szereg istotnych następstw. Współwystępowanie depresji i lęku wiąże się z większym nasileniem objawów obu zaburzeń, większym ryzykiem hospitalizacji, zachowań samobójczych, przewlekłego utrzymywania się objawów, nadużywania substancji psychoaktywnych, oporności na leczenie [47]. Lęk towarzyszący depresji jest często powodem przyjmowania przez chorego przez dłuższy czas leków uspokajających z grupy benzodiazepin, co może prowadzić do rozwoju uzależnienia. U pacjentów z depresją i towarzyszącym lękiem korzystny jest więc wybór leku przeciwdepresyjnego o szerokim profilu działania i właściwościach anksjolitycznych.

Istnieje szereg przesłanek potwierdzających skuteczność kliniczną trazodonu u chorych z depresją i zaburzeniami lękowymi. Na przykład u pacjentów z depresją w wieku podeszłym lek ten redukował lęk już w drugim tygodniu stosowania oraz powodował większą niż amitriptylina i diazepam poprawę w zakresie nasilenia lęku po 6 tygodniach leczenia [48].

Dostępnych jest niewiele badań nad skutecznością trazodonu w określonych zaburzeniach lękowych (zastosowanie poza wskazaniami) [28]. Potwierdzono wyższą, w porównaniu z placebo, skuteczność trazodonu w uogólnionym zaburzeniu lękowym [49]. Zasadne wydaje się zastosowanie trazodonu w zaburzeniu stresowym pourazowym. Tu dodatkowo ujawnia się korzystne działanie leku na jakość snu i zmniejszenie koszmarów sennych, stanowiących istotną komponentę tego zaburzenia [50]. W dotychczasowych badaniach nie wykazano natomiast skuteczności terapeutycznej trazodonu w zaburzeniu lękowym z napadami paniki oraz w zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym [28].

#### e. Depresja u pacjentów w wieku podeszłym

Rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych u osób w podeszłym wieku waha się w różnych badaniach od kilku do kilkudziesięciu procent [51]. Objawy depresji u osób w wieku podeszłym mogą być bardzo zróżnicowane. Szczególnie często może pojawiać się silny lęk oraz niepokój psychoruchowy, dający obraz tak zwanej depresji agitowanej. Bardzo częstym zjawiskiem u tych pacjentów jest somatyzacja objawów depresji, z dominacją różnych niecharakterystycznych skarg somatycznych (np. dolegliwości bólowych). Depresji wieku podeszłego może towarzyszyć upośledzenie sprawności funkcji poznawczych, o nasileniu wymagającym różnicowania z otępieniem. Powszechnym zjawiskiem jest oporność na leczenie, co czyni terapię szczególnie trudną. Wybór leku przeciwdepresyjnego u pacjentów starszych powinien być efektem rozważenia potencjalnych korzyści oraz ryzyka wynikającego z terapii. Podstawowymi czterema zasadami, jakimi należy się kierować, są: efektywność danego leku, jego tolerancja, bezpieczeństwo stosowania oraz możliwość potencjalnych interakcji [52]. Biorąc pod uwagę liczne schorzenia współistniejące i związaną z nimi możliwość polipragmazji, postępowaniem z wyboru w leczeniu depresji jest monoterapia lekiem o spektrum działania obejmującym wszystkie składowe zespoły depresyjnego, zaburzenia snu, stany lęku, niepokoju i agitacji. Z tego względu trazodon wydaje się lekiem korzystnym, dzięki swojemu profilowi klinicznemu z działaniem nasennym i uspokajającym. Jego skuteczność w populacji chorych w wieku podeszłym została dowiedziona w badaniach porównawczych z fluoksetyną, imipraminą, mianseryną oraz amitriptyliną [48, 53]. Przydatność trazodonu w leczeniu osób w podeszłym wieku wynika również z jego korzystnego profilu tolerancji, braku działania cholinolitycznego (co wiąże się z możliwością jego stosowania w takich towarzyszących schorzeniach jak jaskra czy przerost prostaty), niskiego ryzyka objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, niewielkiego wpływu na funkcje poznawcze oraz niskiej toksyczności przy przedawkowaniu [54].



Jednym z najistotniejszych problemów są zespoły otępienne i towarzyszące im zaburzenia zachowania. Trazodon jest lekiem, który znalazł swoje zastosowanie w opamowaniu niepokoju i pobudzenia u chorych z otępieniem (działanie poza wskazaniami umieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego). Powodował zmniejszenie częstości i nasilenia niepokoju psychoruchowego, agresji, drażliwości, niestosownej wokalizy oraz wędrowania. Najlepsze wyniki uzyskiwano u chorych pobudzonych, labilnych emocjonalnie, z zaburzeniami nastroju i bezsennością [55, 56]. Na szczególną uwagę zasługują doniesienia o zastosowaniu trazodonu w zaburzeniach zachowania związanych z otępieniem czołowo-skroniowym (FTD – frontotemporal dementia), w którym inhibitory acetylocholinesterazy okazały się nieskuteczne. W badaniu Leberta i wsp. [57] u 26 chorych z FTD stwierdzono zmniejszenie się nasilenia pobudzenia, niepokoju, objawów depresyjnych i zaburzeń jedzenia o charakterze bulimicznym po zastosowaniu trazodonu.

#### 4. Bezpieczeństwo stosowania trazodonu

Trazodon jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym w stosowaniu. Najczęstsze działania niepożądane to senność (9,5%), zawroty głowy (6,1%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (4,9%), suchość w ustach (4,5%) [58]. Objawy te mają najczęściej łagodne nasilenie. Postać trazodonu o kontrolowanym uwalnianiu (CR), jaka jest dostępna na rynku polskim, pozwala stosować go w jednej dawce wieczornej, co zmniejsza ryzyko sedacji w ciągu dnia. Przy podawaniu wyższych dawek leku u pacjentów z depresją warto zalecić większą dawkę wieczorem, a mniejszą w ciągu dnia.

Trazodon uchodzi za lek bezpieczny dla układu krążenia: ma niewielki wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego, nie pogarsza przebiegu arytmii nadkomorowych, znacznie rzadziej w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi powoduje ortostatyczne spadki ciśnienia. Może być stosowany u pacjentów z chorobami kardiologicznymi, w tym z zaburzeniami rytmu i przewodnictwa [55], jakkolwiek wymagana jest tu ostrożność, zwłaszcza w połączeniu z innymi lekami.

Trazodon należy do leków przeciwdepresyjnych o najniższym potencjale drgawkorodnym, może być zatem stosowany u chorych depresyjnych ze współistniejącą padaczką. Nie ma istotnego wpływu na funkcje poznawcze. Jak już wspomniano powyżej, nie tylko nie pogarsza funkcji seksualnych, ale może wywierać na nie korzystne działanie terapeutyczne. Trazodon nie powoduje ryzyka uzależnienia, nie notowano wyraźnych objawów odstawiennych po zaprzestaniu leczenia nim. Jest bezpieczny przy przedawkowaniu. Wskaźnik śmiertelności przy przypadkowym lub celowym nadużyciu go jest minimalny, a opisywane zejścia śmiertelne były zawsze związane z jednoczesnym stosowaniem innych leków. Opisano wyzdrowienie bez żadnych następstw po przyjęciu dawek 6000–9200 mg [59].

Brakuje danych na temat bezpieczeństwa stosowania trazodonu u kobiet w ciąży. Nie należy go podawać w trakcie karmienia piersią, ze względu na to, że w niewielkich ilościach przenika do mleka.

## 5. Pozycja trazodonu w standardach leczenia farmakologicznego – wskazówki praktyczne

Trazodon jest lekiem przeciwdepresyjnym, a więc wskazaniem do jego stosowania jest występowanie objawów depresji. Należy zaznaczyć, że zarówno badania kliniczne skuteczności trazodonu, jak i doświadczenia kliniczne nabyte w czasie leczenia chorych tym lekiem pozwalają przyjąć, że jest to lek przeciwdepresyjny o szerokim spektrum działania, a co za tym idzie – możliwy do stosowania w różnych postaciach klinicznych depresji. Nie ma takiej postaci depresji, w której trazodon nie mógłby być stosowany, można natomiast zaznaczyć, że jego działanie sprawia, iż w niektórych postaciach depresji jest on szczególnie wskazany. W wydanych niedawno standardach leczenia farmakologicznego [60] trazodon wymieniony jest jako lek z wyboru w leczeniu depresji z agitacją i niepokojem oraz depresji z bezsennością (obok agomelatyny, mianseryny, mirtazapiny i doksepiny). W przeciwieństwie do niektórych leków przeciwdepresyjnych o działaniu sedującym, trazodon nie powoduje istotnego klinicznie przyrostu masy ciała oraz nie wywołuje porannej sedacji [61, 62].

Trazodon stosowany jest w leczeniu depresji w dawkach od 75 mg do 600 mg dziennie. Zdefiniowana dawka dobową trazodonu (czyli standardowa średnia dawka dobową dla osoby dorosłej zalecana zgodnie z głównym zarejestrowanym wskazaniem, w monoterapii w aktywnej fazie leczenia) to wg WHO 300 mg. Dawka ta powinna być obniżona mniej więcej o połowę u osób starszych (zwykle do 150 mg dziennie). Za dawkę podtrzymującą w leczeniu depresji uważa się 150 mg trazodonu dziennie, a u pacjentów w wieku podeszłym – 75 mg.

Unikalne konfekcjonowanie trazodonu o przedłużonym działaniu, dostępnego na naszym rynku (trójdzielna tabletki), sprawia, że lekarz ma duże możliwości optymalnego doboru dawki dobowej. Dla pacjentów z dawką dobową ustaloną poniżej 200 mg rekomenduje się podawanie leku w jednorazowej dawce wieczorem 2–3 godziny przed snem. Dla dawek dobowych trazodonu powyżej 200 mg zalecane jest dzielenie jej na dwie: ok. 1/3 dawki dobowej rano lub po południu, pozostałe 2/3 wieczorem.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, efekt działania trazodonu pojawia się zwykle po 7–14 dniach od rozpoczęcia leczenia. Najczęściej nie ma potrzeby równoczesnego stosowania dodatkowych leków (uspokajających, nasennych, przeciwłękowych), gdyż pożądane efekty: uspokajający, ułatwiający zasypianie, przeciwłękowy, osiągane są w monoterapii trazodonom już w pierwszych dniach leczenia.

## 6. Wnioski

1. Trazodon to skuteczny lek przeciwdepresyjny o unikalnym mechanizmie działania: jest selektywnym antagonistą receptorów serotonergicznym oraz blokuje wychwyt zwrotny serotoniny.
2. Trazodon może być stosowany we wszelkich postaciach depresji, w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Wyróżniającą cechą tra-

zodonu jest korzystny wpływ na objawy depresji z bezsennością oraz z nasilonym lękiem i niepokojem.

3. Trazodon jest dobrze tolerowany. Objawy niepożądanego działania leku występują rzadko i mogą to być: senność, zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz suchość w ustach. Trazodon nie powoduje istotnego przyrostu masy ciała oraz nie zaburza funkcji seksualnych.

### **Тразодон – антидепрессивный препарат: механизм действия и место при лечении депрессии**

#### **Содержание**

Заданием работы было представление фармакологических особенностей, а также возможности применения в клинике trazodona при лечении депрессии. Trazodon является единственным доступным в Польше препаратом с антидепрессивным действием из группы Антагонистов серотониновых рецепторов и Ингибиторов обратного захвата серотонина – САРИ (Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors). Препарат обладает широким профилем фармакологического действия (антагонизм по отношению к серотонинэргическим рецепторам). К этим последним относятся 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>2C</sub>, адренэргических α<sub>1</sub> и α<sub>2</sub>, а также гистаминэргический H<sub>1</sub>. При высоких дозах препарат приводит к торможению транспортера серотонина – СЕРТ). Все это объясняет широкий спектр его терапевтического действия, т.е. путем потенциализации действия иных лекарств до монотерапии депрессивных синдромов. Особенное, сложное действие на серотониновую систему приводит к тому, что во время применения trazodona не наблюдается побочных явлений (нп. сексуальных нарушений, существенного прироста массы тела), которые то появляются во время применения иных лекарств, тормозящих обратный захват серотонина. В организме метаболизируется trazodon через энзимы СУР450, главным образом 2Дб и 3А4, что иногда требует приспособления его дозировки при одновременном применении лекарств, влияющих на активность этих изоэнзимов. Trazodon CR применяется внутрь с контролируемым выделением, что делает простым способ его применения и уменьшение риска появления побочных симптомов. Радиус применяемых доз равняется с 75 до 600 мг в сутки, а у лиц старшего возраста дозы лекарства должны быть меньшими.

Trazodon оказался эффективным при лечении различного рода депрессивных синдромокомплексов, в том числе депрессии с бессонницей, с фобиями и беспокойством, а также при депрессии людей старшего возраста. В предлагаемом радиусе доз trazodon хорошо переносится больными. Побочные симптомы действия лекарства появляются редко, к которым относятся сонливость, головокружения, желудочно-кишечные нарушения и сухость во рту.

### **Trazodon – Antidepressivum: Wirkungsmechanismus und Lokalisierung bei der Behandlung von Depression**

#### **Zusammenfassung**

Das Ziel der Arbeit war die Darstellung der pharmakologischen Eigenschaften und Möglichkeiten der klinischen Anwendung von Trazodon bei der Behandlung von Depression. Trazodon ist der einzig zugängliche in Polen Arzneistoff aus der Gruppe der Serotoninrezeptor-Antagonisten und Serotonin - Wiederaufnahmehemmer – SARI (Serotonin Antagonists and Reuptake Inhibitors). Es besitzt ein breites Profil der pharmakodynamischen Wirkung (Antagonismus gegenüber den serotonergen Rezeptoren: 5-HT<sub>2A</sub> und 5-HT<sub>2C</sub>, adrenergen α<sub>1</sub> und α<sub>2</sub> und histaminergen H<sub>1</sub>, und in der höheren Dosis - Serotonintransmitter - Hemmung - SERT), das sein breites Spektrum der therapeutischen Anwendung erklärt: von Symptomenbehandlung, durch Potentialisierung der Wirkung anderer Arzneimittel bis zur Monotherapie der depressiven Syndrome. Die zusammengesetzte Wirkung auf das serotonerge System verursacht besonders, dass während der Anwendung von Trazodon gewisse unerwünschte

Symptome nicht auftreten (zB. Störungen der Sexualfunktionen, signifikante Gewichtszunahme), die bei anderen Arzneistoffen auftreten, die sich bei der Anwendung der anderen Serotonin - Wiederaufnahmehemmern zeigen. Im Organismus wird er durch CYP450 - Isoenzym metabolisiert: hauptsächlich 2D6 und 3A4, was manchmal die Anpassung seiner Dosis verlangt, bei gleichzeitiger Anwendung der Arzneistoffe, die die Aktivität dieser Isoenzyme beeinflussen. Trazodon CR ist eine initiale Form des Arzneistoffes mit verzögerter Freisetzung, was seine Dosierung vereinfacht und das Risiko der unerwünschten Nebenwirkungen lindert. Der Medikationsbereich beträgt von 75 bis 600 g/Tag, bei älteren Patienten soll die Dosis etwas niedriger sein. Die Erhaltungsdosis sind üblich ca.75 mg/Tag. Trazodon erwies sich wirksam in der Behandlung unterschiedlicher Depressionssyndrome, darunter auch der Depression mit Schlafstörungen, Angst und Unruhe, und Depression bei den älteren Personen. In der empfohlenen Dosis ist Trazodon gut verträglich. Die unerwünschten Nebenwirkungen treten selten auf und es sind: Schlafstörungen, Schwindel, Magen - Darm - Beschwerden und Mundtrockenheit.

### **Trazodon – médicament antidépresseur : son mécanisme d’agir et sa place dans la thérapie antidépressive**

#### **Résumé**

Ce travail vise à présenter les caractéristiques pharmacologiques et les possibilités d’application clinique de trazodon dans la thérapie de la dépression. Trazodon CR est le seul médicament antidépresseur du groupe SARI (Serotonin Antagonists and Reuptake Inhibitors) disponible en Pologne. Son profil d’action pharmacologique est très large (antagonisme aux récepteurs sérotoninergiques : 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>, histaminergique H<sub>1</sub>, adrénergiques –  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  ; dans les doses plus grandes – il bloque le transporteur de sérotonine SERT) et cela explique ses larges possibilités d’application thérapeutique : à partir de la thérapie des symptômes jusqu’à la monothérapie des syndromes dépressifs en passant par l’augmentation du potentiel thérapeutique d’autres médicaments. Son action spécifique sur le système sérotoninergique n’entraîne pas d’effets secondaires défavorables (p.ex. troubles sexuels, accroît excessif du poids du corps) comme dans l’application d’autres médicaments. Dans l’organisme trazodon est métabolisé par les isoenzymes : CYP450 – surtout 2D6 et 3A4 ; parfois cela exige l’ajustement de ses doses et l’application d’autres médicaments influant sur l’activité de ces isoenzymes. Trazodon est appliqué par voie orale, son dégageant est contrôlé et cela facilite son dosage et limite les effets défavorables. En général sa dose par jour varie de 75 mg à 300 mg, pour les personnes âgées les doses doivent être plus petites ; la dose d’entretien –75 mg par jour d’habitude.

Trazodon est donc effectif dans la thérapie des troubles dépressifs variés y compris la dépression avec l’insomnie, anxiété, la dépression des personnes âgées. Il est bien toléré dans ses doses recommandées ; ses effets secondaires, tels que la somnolence, vertiges, dysfonctions gastro-intestinales, sécheresse de la bouche, sont rares.

#### **Piśmiennictwo**

1. Hickie IB, Rogers NL. *Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression*. Lancet 2011, May 17.
2. Burke MJ, Preskorn SEE. *Short-term treatment of mood disorders with standard antidepressants*. W: Bloom FE, Kupfer DJ, red. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995, s. 1053–1065.
3. Silvestrini B, Ciolo V, Burberi S i in. *Pharmacological properties of AF1161, a new psychotropic agent*. Int. J. Neuropharmacol. 1968; 7: 587–599.
4. Riblet LA, Taylor DP. *Pharmacology and neurochemistry of trazodone*. J. Clin. Psychopharmacol. 1981; 1 (supl): 17–22.

5. Cusack B, Nelson A, Richelson E. *Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds*. Psychopharmacol. (Berl.) 1994; 114: 559–564.
6. Szyndler J, Skórzewska A, Płaźnik A. *Leki blokujące receptory serotoninowe oraz hamujące wychwyt zwrotny serotoniny (SARI) w terapii zaburzeń psychicznych*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2003; XIX: 39–51.
7. Stahl SM. *Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug*. CNS Spectr. 2009; 14: 536–546.
8. Shigemoto Y, Fujii Y, Shinomiya K, Kamei C. *Participation of histaminergic H1 and norenergic alpha 1 receptors in orexin A-induced wakefulness in rats*. Brain Res. 2004; 1023: 121–125.
9. Oberndorfer S, Saletu-Zychlarz G, Saletu B. *Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on objective and subjective sleep quality*. Neuropsychobiol. 2000; 42: 69–81.
10. Le Bon O. *Contribution of sleep research to the development of new antidepressants*. Dialog. Clin. Neurosc. 2005; 7: 305–313.
11. Landowski J. *Wybór leku przeciwdepresyjnego*. Dysk. Depr. 2001; 10: 2–11.
12. Warner i in. *Trazodone and priapizm*. J. Clin. Psychiatry 1987; 48: 244–245.
13. Tarantino P, Appleton N, Lansdell K. *Effect of trazodone on hERG channel current and QT interval*. Eur. J. Pharmacol. 2005; 510: 75–85.
14. 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. Sc. 1993; 14: 443–449.
15. Haria M, Fitton AS, McTavish D. *Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders*. Drugs Aging 1994; 4: 331–335.
16. Chiba K & Kobayashi K. *Antidepressants*. W: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M, red. *Metabolic drug interactions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, s. 233–243.
17. Prapotnik M, Waschgler R, König P, Moll W, Conca A. *Therapeutic drug monitoring of trazodone: are there pharmacokinetic interactions involving citalopram and fluoxetine?* Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2004; 42: 120–124.
18. Micolini L, Colliva C, Amore M, Fanda S, Raggi MA. *HPLC analysis of the antidepressant trazodone and its main metabolite m-CPP in human plasma*. J. Pharmac. Biomed. Anal. 2008; 47: 882–887.
19. Rotzinger S, Fang J, Cautts RT, Baker GB. *Human CYP2D6 and metabolism of m-chlorophenylpiperazine*. Biol. Psychiatry 1998; 44: 1185.
20. Kast RE. *Are we done with trazodone? The potential for damage by m-CPP – a metabolite of trazodone*. Acta Neuropsychiatr. 2007; 19: 220–221.
21. Mann J, Georgotas A, Newton R, Gershon S. *A controlled study of trazodone, imipramine and placebo in outpatients with endogenous depression*. J. Clin. Psychopharmacol. 1981; 42 (1): 75–80.
22. Al-Yassiri MM, Ankier SI, Bridges PK. *Trazodone: a new antidepressant*. Life Sc. 1981; 28: 2449–2458.
23. Feighner JP. *Trazodone, a triazolopyridine derivative in primary depressive disorder*. J. Clin. Psychiatry 1980; 41 (7): 250–255.
24. Patten SB. *The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression*. Can. Med. Assoc. J. 1992; 146: 1177–1182.
25. Carney PA, Healy D, Leonard BE. *A double-blind study to compare trazodone with amitriptyline in depressed patients. The role of trazodone in antidepressant therapy: safety and clinical efficacy*. Psychopathol. 1984; 17 (supl. 2): 37–38.

26. Goldberg HL, Finnerty RJ. *Trazodone in the treatment of neurotic depression*. J. Clin. Psychiatry 1980; 41: 430–434.
27. Poldinger W. *Experiences with doxepine and trazodone in the therapy with outpatients suffering from depression*. Psychopathol. 1984; 17: 30–36.
28. Cubala W, Landowski J. *Spektrum zastosowań klinicznych trazodonu*. Psychiatr. 2011; 8: 1–6.
29. Bennie EH, Khan MC, Tyrer SP, Siddiqui U, Ankier SI. *Comparison of trazodone and mianserin in depressive illness*. Curr. Med. Res. Opin. 1984; 9/4: 253–258.
30. Aprile F, Dionisio A, De Gregorio M. *Etoiperidone, maprotiline and trazodone for therapy of severe depressive conditions requiring hospital admission. A standard controlled study*. Acta Ther. 1983; 9: 353–366.
31. Robinson DS, Corcella J, Feighner JP, Pohl R, Kelwala S, Man JJ, Chien CP, Gerner RH. *A comparison of trazodone, amoxapine and maprotiline in the treatment of endogenous depression: a result of a multicenter study*. Curr. Ther. Res. 1984; 35: 549–560.
32. Beasley CM Jr, Dornseif BE, Pultz JA, Bosomworth JC, Saylor ME. *Fluoxetine versus trazodone: Efficacy and activating-sedating effects*. J. Clin. Psychiatry 1991; 52: 294–299.
33. Namiki M, Eiji M, Minemoto H. *A clinical phase III study of SME3110 (fluoxetine maleate in depressed patients at the Department of Internal Medicine. A double blind, comparative study with trazodone hydrochloride*. J. Clin. Ther. Med. 1996; 12: 651–677.
34. Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. *Porównawcze, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie oceniające stosowanie trazodonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu i sertraliny w leczeniu zaburzeń depresyjnych*. Curr. Med. Res. Opin. 2006; 22: 1703–1713.
35. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. *Porównawcze, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie oceniające stosowanie trazodonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu i paroksetyny w leczeniu pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi*. Curr. Med. Res. Opin. 2005; 21: 1139–1146.
36. Fabre LF Jr. *United States experience and perspective with trazodone*. Clin. Neuropharmacol. 1989; 12 (supl. 1): 11–17.
37. Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Wilt TJ. *Trazodone for erectile dysfunction: a systemic review and meta-analysis*. BJU Intern. 2003; 92: 441–446.
38. Wheatley D. *Evaluation of trazodone in the treatment of anxiety*. Curr. Ther. Res. 1976; 20: 74–83.
39. Janiri L, Hadjichristos A, Buananna A, Rago R, Mannelli P, de Risio S. *Adjuvant trazodone in the threatment of alcoholism: an open study*. Alcohol Alcohol. 1998; 33: 362–365.
40. Mouret J, Lemoine P, Minuit MP, Benkelfat C, Renardet M. *Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects: a polygraphic study*. Psychopharmacol. 1988; 95: 37–43.
41. Wichniak A, Wierzbicka A, Sobańska A i in. *Skuteczność trazodonu w leczeniu bezsenności pierwotnej u pacjentów nieprzyjmujących leków nasennych i przyjmujących je w przeszłości*. Pol. Merkur. Lek. 2007; 23: 41–46.
42. Landowski J, Cubala WJ. *Trazodon – charakterystyka kliniczna i farmakologiczna*. Psychiatr. 2005; 2: 135–144.
43. Jakima S, Lew-Starowicz M. *Dysfunkcje seksualne w depresji*. Warszawa: Wydawnictwo MOST; 2010.
44. Michael A, O'Donnell E. *Fluoxetine-induced sexual dysfunction reversed by trazodone*. Can. J. Psychiatry 2000; 45: 847–848.
45. Stryjer R i in. *Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study*. Clin. Neuropharmacol. 2009; 32 (2): 82–84.
46. Lew-Starowicz Z. *Trazodon a seksualność*. Seksuol. Pol. 2003; 1, 2: 23–25.

47. Jaeschke R, Siwek M, Dudek D. *Lęk w zaburzeniach psychicznych*. Biblioteka Psychiatrii Polskiej. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP; 2011.
48. Ather SA, Ankier SI, Middleton RSW. *A double-blind evaluation of trazodone in the treatment of depression in the elderly*. Brit. J. Clin. Pract. 1985; 39 (5): 192–199.
49. Rickels K, Downing R, Schweitzer E, Hassman H. *Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 1993; 50: 884–895.
50. Warner MD, Dorn MR, Peabody CA. *Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with insomnia or nightmares*. Pharmacopsychiatry 2001; 34 (4): 128–131.
51. Jorm AF. *The epidemiology of depressive states in the elderly: implications for recognition, intervention and prevention*. Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 1995; 30: 53–59.
52. Dudek D. *Farmakoterapia depresji u pacjentów ze współistniejącymi chorobami somatycznymi*. W: Heitzman J, Vetulani J, red. *Farmakoterapia depresji. Współczesne podstawy teoretyczne i doświadczenia kliniczne*. Poznań: Termedia [w druku].
53. Altamura AC, Mauri MC, Rudas N, Carpiniello B, Montanini R, Perini M, Scapicchio PL, Hadjichristos C, Carucci G, Minervini M. *Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial*. Clin. Neuropharmacol. 1989; 12 (supl. 1): 25–37.
54. Grotthus B, Radzik J, Leszek J. *Trazodon w psychogeriatriczności*. Psychogeriatr. Pol. 2004; 1: 51–58.
55. Makowska I, Magierski R, Kłoszewska I. *Trazodon w leczeniu zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych towarzyszących otępieniu*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2004; 4: 485–494.
56. Sobów T, Kłoszewska I. *Risperidon w ambulatoryjnym leczeniu zaburzeń zachowania u chorych z otępieniem typu Alzheimerza: analiza retrospektywna*. Psychiatr. Pol. 2001; 35: 1033–1045.
57. Lebert F, Stekke W, Hasenbroex C, Pasquier F. *Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone*. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2004; 17: 355–359.
58. Agnoli A, De Gregorio M, Dionisio A. *Trazodone, a review of clinical literature and personal experience*. Psychopathol. 1984; 17 (supl. 2): 88–103.
59. Ayd FJ. *Which antidepressant to choose – part II. The overdose factor*. Psychiatr. Ann. 1984; 14: 212–214.
60. Jarema M, red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Gdańsk: Via Medica; 2011.
61. Preskorn SH, Flockhart D. *Guide to psychiatric drug interactions*. Prim. Psychiatry 2004; 11: 39–60.
62. Serretti A, Mandelli L. *Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71: 1259–1272.

Otrzymano: 26.05.2011

Zrecenzowano: 4.07.2011

Otrzymano po poprawie: 6.07.2011

Przyjęto do druku: 7.07.2011