

Doświadczenia kliniczne z trazodonem stosowanym drogą pozajelitową w zaburzeniach nastroju: przegląd literatury

Clinical experience with parenteral trazodone in mood disorders: A literature review

Calogero Crapanzano¹, Ilaria Casolaro², Anna Julia Krupa³

¹ ASPAG, CSM Licata, Licata, Włochy

² ASST Ovest Milanese, Milano, Włochy

³ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Katedra Psychiatrii,
Zakład Zaburzeń Afektywnych

Summary

Trazodone is a serotonin antagonist/reuptake inhibitor, approved for treating major depressive disorder (MDD). Oral formulations are widely studied and marketed in several countries worldwide while there is little evidence to support use of parenteral formulation. Our narrative review summarizes pharmacological properties and clinical data concerning use of parenteral trazodone in mood disorders. PubMed and Web of Science were used to identify the most relevant literature. The main evidence concerns four studies evaluating efficacy in major depressive disorder and indicates that trazodone was well tolerated and effective. Off-label use in agitation associated with bipolar disorder is also reported in three studies, although prescription of concomitant treatment, as a confounding factor, may have influenced outcome measures. The limited available evidence supports parenteral trazodone use in major depressive disorder and suggests that trazodone is a suitable option in patients at high risk of treatment-emergent mania (TEM).

Słowa kluczowe: trazodon, postać pozajelitowa, zaburzenia nastroju

Key words: trazodone, parenteral, mood disorders

Wstęp

Trazodon jest pochodną triazolopirydyny, multimodalnym i wielofunkcyjnym lekiem, który został zsyntetyzowany w latach 60. XX wieku przez Angelini Industries. Trazodon (jak również nefazodon) należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptorów serotoninowych i inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (*Serotonin*

Antagonist/Reuptake Inhibitors – SARI) i ujawnia zróżnicowane mechanizmy działania farmakologicznego [1, 2]. Jest dostępny w różnych postaciach, w tym tabletek o natychmiastowym/kontrolowanym/przedłużonym uwalnianiu, a w kilku krajach także w formie kropli doustnych i roztworu do iniekcji. Dzięki złożonemu profilowi farmakodynamicznemu i farmakokinetycznemu, który rozwija się w zależności od wyboru konkretnej dawki i formułacji trazodonu, podobnie jak wortioksetyna jest jednym z niewielu aktualnie dostępnych multimodalnych leków przeciwdepresyjnych [3]. Skuteczność i tolerancja postaci doustnych w epizodach depresji (*Major Depressive Disorder – MDD*) zostały obszernie udokumentowane (tab. 1) [4–22], podczas gdy nieliczne badania oceniały jego zastosowanie kliniczne w postaci pozajelitowej [1]. Postać stosowana w iniekcjach jest dostępna we Włoszech pod komercyjną nazwą Trittico do podawania drogą domięśniową (*intramuscular – IM*)/dożylną (*intravenous – IV*) i stosowana w dawkach po 50 mg/5 mL, 100–200 mg (2–4 ampułki po 50 mg) w 250–500 ml soli fizjologicznej raz lub dwa razy dziennie, w następujących wskazaniach: intensywne leczenie depresji, leczenie uzupełniające bólu, znieczulenie i premedykacja anestetyczna [23]. Stworzono także nową postać do podawania w iniekcjach o małej objętości (50 mg/ml) [24]. Celem tego przeglądu jest podsumowanie aktualnej wiedzy o psychofarmakologii klinicznej trazodonu w postaci pozajelitowej w zaburzeniach nastroju.

Tabela 1. Podsumowanie badań efektywności klinicznej trazodonu podawanego doustnie w leczeniu epizodów depresji

Źródło	Metodologia badania	Grupa badana	Czas trwania	Średnia dzienna dawka (mg)	Zmiana ocenianych parametrów
Blacker i wsp. 1988 [4]	RCT porównujące skuteczność TRZ vs. AMI, MIA, DOT w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (112) n = AMI (44) n = MIA (36) n = DOT (35)	6 tygodni	TRZ = 150 AMI = 100 MIA = 60 DOT = 150	Wszystkie formy leczenia wiązały się ze znamiennej, porównywalną poprawą w HAM-D
Debus i wsp. 1988 [5]	RCT porównujące skuteczność TRZ vs. FLU w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (17) n = FLU (18)	6 tygodni	TRZ = 50–400 FLU = 20–60	Obydwa leki wiązały się ze znamiennej, porównywalną poprawą w HAM-D. TRZ miał przewagę nad FLU w wynikach HAM-D w 1. i 2. tygodniu
Moon i Davey 1988 [6]	RCT porównujące skuteczność TRZ vs. MIA w leczeniu pacjentów MDD	n = TRZ (19) n = MIA (20)	6 tygodni	TRZ = 150 MIA = 30–60	Obydwa leki wiązały się ze znamiennej, porównywalną poprawą w HAM-D, CFFTT, DSST.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Botros i wsp. 1989 [7]	RCT porównujące skuteczność TRZ vs. AMI w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (10) n = MIA (10)	3 tygodnie	TRZ = 50–400 AMI = 25–200	Obydwa leki wiązały się ze zmienną, porównywalną poprawą w MADRS, SAD, NDS, skali ogólnego nasilenia objawów.
Beasley i wsp. 1991 [8]	RCT porównujące skuteczność TRZ vs. FLU w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (61) n = FLU (65)	6 tygodni	TRZ = 250 FLU = 20	Obydwa leki wiązały się ze zmienną, porównywalną poprawą w HAM-D21
Cunningham i wsp. 1994 [9]	RCT porównujące skuteczność TRZ vs. VEN vs. PLC w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (77) n = VEN (72) n = PLC (76)	6 tygodni; uzyskujący odpowiedź terapeutyczną kontynuowali RCT przez 1 rok	TRZ = 50–300 VEN = 25–150	TRZ i VEN miały przewagę nad PLC w HAM-D i MADRS. Jedynie VEN miała przewagę nad PLC mierzoną w 6. tygodniu CGI-S.
Weisler i wsp. 1994 [10]	RCT porównujące skuteczność TRZ vs. BUP w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (61) n = BUP (63)	6 tygodni	TRZ = 150–400 BUP = 200–450	Obydwa leki wiązały się ze zmienną, porównywalną poprawą po 7 dniach w HAM-D, HAM-A, CGI-S.
van Moffaert i wsp. 1995 [11]	RCT porównujące skuteczność TRZ vs. MIR w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (100) n = MIR (100)	6 tygodni	TRZ = 150–450 MIR = 24–72	MIR miała większą skuteczność niż TRZ mierzoną HAM-D, BPRS, BDI, GAS.
Kasper i wsp. 2005 [12]	RCT porównujące efektywność TRZ w formie o przedłużonym uwalnianiu vs. PAR w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (55) n = PAR (53)	6 tygodni	TRZ = 305 PAR = 22	nie brak istotnych statystycznie różnic w wynikach HAM-D, MADRS, CGI-S, CGI-I
Munizza i wsp. 2006 [13]	RCT porównujące efektywność TRZ w formie o przedłużonym uwalnianiu vs. SER w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (62) n = PAR (60)	6 tygodni	TRZ = 297 SER = 59	Brak istotnych statystycznie różnic w wynikach HAM-D, HAM-A, MADRS, CGI-S, CGI-I.
Sheehan i wsp. 2009 [14]	RCT porównujące TRZ OAD Contramid® vs. PLC w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (206) n = PLC (206)	6 tygodni	TRZ = 310	TRZ był skuteczniejszy od PLC w redukowaniu punktacji HAMD-17, HAM-D, MADRS, CGI-I.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Fang i wsp. 2011 [15]	RCT porównujące skuteczność PAR 20 mg/d w połączeniu z RIS, VPA, BUS, TRZ, lub THY w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (47) n = RIS (45) n = VPA (39) n = BUS (46) n = THY (48)	8 tygodni	TRZ = 100 RIS = 2 VPA = 600 BUS = 30 THY = 80	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy pięcioma grupami w wynikach HAMD-17.
Zhang i wsp. 2014 [16]	RCT porównujące skuteczność TRZ w formie o przedłużonym uwalnianiu vs. PLC w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (192) n = PLC (190)	6 tygodni	TRZ = 273 mg (średnia maksymalna dawka trazodonu)	TRZ był skuteczniejszy niż PLC według wyników HAMD-17.
Miljevic i wsp. 2016 [17]	Otwarta obserwacja TRZ w formie o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z MDD	n = 242	8 tygodni	do 300	TRZ wiązał się z istotną poprawą wyników HAM-D i HAM-A.
Češková i wsp. 2018 [18]	Otwarta obserwacja TRZ OAD Contramid® w leczeniu pacjentów MDD	n = 85	5 tygodni; wizyty kontrolne po 9 i 21 tygodniach	300	TRZ wiązał się z istotną poprawą wyników MADRS i CGI-S.
Fagiolini i wsp. 2020 [19]	RCT TRZ OAD Contramid® vs. VEN w leczeniu MDD	n = TRZ (166) n = VEN (158)	8 tygodni	TRZ = 300 VEN = 75–225	Obydwa leki skuteczne w zmniejszaniu punktacji HAM-D-17 po 8 tygodniach w porównaniu z punktem początkowym, a skuteczność większa w grupie VEN.
Shrashimirova i wsp. 2023 [20]	Otwarta obserwacja TRZ OAD Contramid® w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ 200	24 tygodnie	TRZ = 150–300	86,5% zgłaszało ogólną poprawę mierzoną CGI-I. 68,4% zgłaszało poprawę snu. Istotna poprawa jakości życia i ogólnego funkcjonowania mierzonych EQ-5D-5L i SDS.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Siwek i wsp. 2023 [21]	Otwarta obserwacja, badanie nie mniejszej efektywności TRZ XR (OAD/ Contramid®) vs. SSRIs w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (42) n = SSRI (34)	12 tygodni	TRZ = 209,4 SSRI = średnia dawka równoważna 21,7 fluoksetyny	Brak różnic pomiędzy grupami w odsetkach uzyskiwania odpowiedzi terapeutycznej i remisji według wyników QIDS, QIDS-SR i MADRS. Zmniejszenie nasilenia depresji po 12 tygodniach według QIDS CR i SR TRZ > SSR.
Dudek i wsp. 2023 [22]	Otwarta obserwacja, badanie nie mniejszej efektywności TRZ XR (OAD/ Contramid®) vs. SSRIs w leczeniu pacjentów z MDD	n = TRZ (92) n = SSRI (94)	12 tygodni	TRZ = 150–300 SER = 50–200 CIT = 20–40 ESC = 10–20 PAR = 20–60	TRZ był bardziej efektywny niż SSRIs w zmniejszaniu nasilenia depresji mierzonej MADRS, QIDS-SR, QIDS-CR, lęku mierzonego HAM-A i bezsenności mierzonej AIS.

AIS – Athens Insomnia Scale (Ateńska skala bezsenności); AMI – amitriptylina; BDI – Beck Depression Inventory (Skala depresji Becka); BPRS – the Brief Psychiatric Rating Scale (Krótka skala oceny psychiatrycznej); BUP – bupropion; BUS – buspiron; CGI-S/I – Clinical Global Impression – Severity/Impression (Skala ogólnego wrażenia klinicznego – Ciężkości/Poprawy); CFFTT – Critical Flicker Fusion Threshold Test (test do pomiaru progowej częstotliwości postrzegania migotania światła); CIT – citalopram; CR – Clinician-rated (oceniany przez klinicystę); CRT – Choice Reaction Task (zadanie reakcji z wyborem); GAS – the General Psychiatric Impression Global Assessment Scale (Skala oceny ogólnego wrażenia psychiatrycznego); DOT – dotepina; ESC – escitalopram; EQ-5D-5L – 5-pytaniowa skala oceny jakości życia; FLU – fluoksetyna; DSST – Digit Symbol Substitution Test (test dopasowania symboli co cyfr); HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale (Skala depresji Hamiltona); IDS-C – Inventory for Depressive Symptomatology – Clinician Version (Inwentarz symptomatologii depresji – wersja dla klinicysty); MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Skala depresji Montgomery-Åsberg); MDD – Major Depressive Disorder (epizod depresji); MIA – mianseryna; MIR – mirtazapina; NDS – the Newcastle Diagnostic Scale (Skala diagnostyczna Newcastle); OAD – Once-a-day (raz dziennie); PAR – paroksetyna; PLC – placebo; QIDS-CR/SR – Quick Inventory of Depressive Symptomatology clinician-rated/self-rated (Krótki inwentarz symptomatologii depresji oceniany przez klinicystę/pacjenta); RCT – Randomized Controlled Double-blind Study (podwójnie zaślepienie randomizowane badanie z grupą kontrolną); RIS – rysperydon; SAD – the States of Anxiety and Depression Scales (Skale stanu lęku i depresji); SDS – Sheehan Disability Scale (Skala niepełnosprawności Sheehana); SER – sertralina; SR – Self-rated (samocena); SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (inhibitor wychwyty zwrótnego serotoniny); THY – Thyroid Hormone (hormon tarczycy); TRZ – trazodon; VEN – wenlafaksyna; VPA – kwas walproinowy.

Metodologia

Przeprowadzono narracyjny przegląd dostępnej literatury do marca 2023 roku. Przeszukano bazy PubMed i Web of Science, używając ciągu wyszukiwania (trazodone and (parenteral or infusion or injectable or injection or intravenous or intramuscular)),

aby odnaleźć najistotniejsze publikacje. Uwzględniono wszystkie artykuły oceniające skuteczność kliniczną, tolerancję/bezpieczeństwo trazodonu w postaci pozajelitowej w zaburzeniach nastroju. Omówiono także główne badania w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki.

Wyniki

Farmakokinetyka trazodonu po podaniu doustnym i iniekcji

Dane pochodzące z badań na ludziach

Po podaniu doustnym 100 mg trazodonu na czczo lub po posiłku stężenia maksymalne (C_{max}) wynosiły odpowiednio $1,88 \pm 0,42 \mu\text{g/mL}$ i $1,47 \pm 0,16 \mu\text{g/mL}$ i były niższe niż po wlewie dożylnym 90 mg trazodonu podawanym w stałym tempie 1,7 ml/min [25].

Metabolizm: m-CPP

Okolo 20% trazodonu zostaje przetworzone do jego głównego aktywnego metabolitu: meta-chlorofenylpiperazyny (m-CPP) w wyniku eliminacji przed osiągnięciem krążenia ogólnego (efekt pierwszego przejścia) w wątrobie i ścianie jelita [26]. Powstaje ona w wyniku hydroksylacji i oksydacji trazodonu mediowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 i może być dalej przetwarzana do p-hydroksy-m-CPP przez CYP 2D6. Jest ona też metabolitem etoperydonu, mepiprazolu i nefazodonu [27]. Po doustnym podaniu trazodonu stężenie m-CPP w surowicy wynosi około 10–30% związku macierzystego, okres półtrwania wynosi 2,6–6,1 godzin [28].

Właściwości farmakodynamiczne

Wartości powinowactwa do receptorów i transporterów ośrodkowego układu nerwowego to kolejno: $\alpha 1 > 5\text{HT}2\text{a} > \text{H}1 > 5\text{HT}1\text{a} > \alpha 2\text{c} > 5\text{HT}2\text{c} > \text{SERT} > \text{D}4 > \alpha 2\text{a} > \text{sigma } 2 > \text{sigma } 1 > \text{D}2 > \text{DAT} > \text{NET/M}$ [29–31]. Powinowactwo m-CPP do receptorów i transporterów to kolejno: $5\text{HT}1\text{a} > 5\text{HT}2\text{c} > \alpha 1 > 5\text{HT}2\text{a} > \alpha 2\text{c} > \alpha 2\text{a} > \text{SERT} > \text{H}1 > \text{NET} > \text{sigma } 2 > \text{D}2$ [29–32]. Wielokierunkowy profil działania trazodonu wiąże się z charakterystycznymi efektami klinicznymi (tab. 2).

Tabela 2. Powinowactwo do receptorów/transporterów (K_i [nM])

Receptor/transporter	K_i (nM) trazodon	K_i (nM) m-CPP
5-HT2a	20	110
H1	29	449
5HT1a	96	16
$\alpha 1$	12	97
$\alpha 2\text{c}$	155	123
5-HT2c	402	59

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

SERT	690	432
D ₄	703	ND
α 2a	728	145
Sigma 2	933	8350
Sigma 1	1174	ND
D ₂	3500	>10000
DAT	>7400	ND
NET	>10000	4360
M	>10000	ND
5HT – receptor serotoniny; H – receptor histaminowy; α – receptor alfa-adrenergiczny; SERT – transporter serotoniny; D – receptor dopaminowy; DAT – transporter dopaminy; ND – brak danych; NET – transporter noradrenaliny; M – receptor muskarynowy.		

Receptory 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}

Trazodon jest silnym antagonistą receptorów 5-HT_{2A} [29]. Kilka badań wykazało, że antagonizm wobec receptorów 5-HT_{2A} wywiera działanie promujące sen [33], przeciwpyschotyczne [34], przeciwdepresyjne [35], przeciwłękowe [36], redukujące [37] i przeciwparkinsonowskie [38]. Początkowo uważano, że trazodon jest całkowitym antagonistą receptorów 5-HT_{2C} [31, 39]. W przedklinicznych modelach zwierzęcych agonizm 5-HT_{2C} wywierał działanie anoreksygeniczne i przeciwpyschotyczne [40]. Rola receptorów 5-HT_{2C} w regulacji nastroju nie została jeszcze ostatecznie określona [41, 42]. Tymczasem więcej danych wskazuje na przeciwłękowy efekt antagonizmu 5-HT_{2C} [43, 44]. Charakterystyczną cechą trazodonu, odróżniającą go od leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), jest to, że oprócz blokady transportera serotoniny (*Serotonin Transporter* – SERT) lek jednocześnie blokuje 5HT_{2A/2C}. Ten mechanizm ogranicza ryzyko zaburzeń funkcji seksualnych wynikających z blokady SERT [21, 22, 45]. Blokada SERT powoduje też wzmoczoną transmisję serotonergiczną w obszarze kory przedczołowej, co wiąże się z nadmierną stymulacją receptorów 5HT₂ – pobudzając uwalnianie GABA, w efekcie prowadzi do ograniczenia transmisji dopaminergicznej i noradrenergicznej. Dzięki blokadzie receptorów 5HT₂ jest mało prawdopodobne, aby trazodon, w przeciwieństwie do SSRI, wywoływał zubożenie emocjonalne i może być skuteczniejszy w leczeniu anhedonii [21, 22, 45, 46]. Zatem trazodon w niskich dawkach może być przydatny, jako lek dołączany do SSRI, w zmniejszaniu ich działań niepożądanych wynikających ze stymulacji receptorów 5HT₂, czyli zaburzeń snu i funkcji seksualnych.

Receptory 5-HT1A

Trazodon jest agonistą ludzkich receptorów 5-HT1A [29], które promują toniczną aktywację postsynaptycznych receptorów 5-HT1A przez desensytyzując somatodentrytycznych autoreceptorów 5-HT1A i przez aktywację postsynaptycznych 5-HT1A [47]. Te działania w układzie korowo-limbicznym wywierają efekty przeciwdepresyjne i przeciwłękowe [48]. Ponadto obserwowano, że antagonizm 5-HT1A wiąże się z działaniem prokognitywnym [49].

Receptory $\alpha 1$

Trazodon jest antagonistą receptorów $\alpha 1$ [29], co wiąże się z ryzykiem hipotonii ortostatycznej, która jest jednym z najczęstszych działań niepożądanych ze strony układu krążenia w toku terapii trazodonem [50].

Receptory H1

Blokada receptorów histaminowych H1 przez trazodon [29] jest związana z działaniem promującym sen [51].

Receptory $\alpha 2A/\alpha 2C$

Trazodon jest antagonistą presynaptycznych hamujących receptorów $\alpha 2$ [29], które ograniczają uwalnianie neuroprzekazników, co może się przyczyniać do jego działania przeciwdepresyjnego [52]. Ponadto wskazywano, że antagonizm $\alpha 2$ promuje przekazywanie noradrenergiczne i dopaminergiczne, co przekłada się na działanie przeciwdepresyjne [53].

SERT

Trazodon jest słabym inhibitorem SERT, efekt ten jest 100-krotnie słabszy niż blokada receptorów 5-HT2A, dlatego stałe stężenie trazodonu w surowicy 0,65 mg/L jest niezbędne, aby uzyskać działanie przeciwdepresyjne [1]. W wymiarze klinicznym oznacza to, że aby zająć 90% SERT, konieczne jest stosowanie leku w dawce przynajmniej 150 mg/d [45].

Receptory sigma

Trazodon jest agonistą receptorów sigma 1 i 2, jego powinowactwo do nich wynosi odpowiednio K_i 1174 nM i 933 nM [30]. Wydaje się, że receptory sigma 1 są związane z patofizjologią zaburzeń nastroju, lęku, schizofrenii, uczenia, pamięci, nocycepcji i efektów nadużywania substancji takich jak kokaina, alkohol, metamfetamina. Receptory sigma 2 są związane z regulacją metaboliczną [54–56]. Nie jest jasne, czy wymienione działania receptorowe mają istotne znaczenie dla klinicznych efektów terapii trazodonem.

Kanały jonowe

Trazodon hamuje kanały potasowe *Ether-à-go-go-Related Gene* (hERG) ludzkich kardiomiocytów [57], napięciowo-zależne kanały potasowe podtypu D 3 (*Kv4.3 channels*) [58] i rekombinowane kanały wapniowe typu T [59]. Inhibicja kanałów Kv4.3 i rekombinowanych kanałów wapniowych typu T zlokalizowanych w mózgu może być związana z modulacją snu [58], podczas gdy inhibicja kanałów hERG wiąże się z ryzykiem wydłużenia odstępu QTc [60].

Skuteczność kliniczna w zaburzeniach nastroju

Wybrano 7 badań: 3 próby oceniały skuteczność trazodonu podawanego pozajelitowo u pacjentów z chorobą dwubiegunową (ChAD), 4 weryfikowały skuteczność trazodonu stosowanego pozajelitowo u chorych z MDD (tab. 3).

Agitacja związana z chorobą dwubiegunową

W retrospektywnej pracy obejmującej 22 uczestników z ChAD oceniano skuteczność trazodonu IV/IM w leczeniu pobudzenia psychomotorycznego (*Psychomotor Agitation* – PMA) u pacjentów z epizodem depresyjnym, hipo/maniakalnym lub mieszanym. Jednocześnie stosowano także inne leki. Trazodon podawano w średniej dawce $98,50 \pm 43,27$ mg/d. Nasilenie PMA oceniano *Skalą lęku Hamiltona* (*Hamilton Anxiety Rating Scale* – HAM-A), *Skalą objawów pozytywnych i negatywnych – Komponentą pobudzenia* (*Positive and Negative Syndrome Scale – Excited Component* – PANSS-EC), *Skalą ogólnego wrażenia klinicznego – Agresji* (*Clinical Global Impression for Aggression* – CGI-A) i *Skalą manii Younga* (*Young Mania Rating Scale* – Y-MRS), stosowanymi zarówno przed leczeniem (T0), jak i po pierwszym (T1) i drugim (T2) podaniu trazodonu. Trazodon był związany z istotną poprawą w czasie we wszystkich wymienionych skalach. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z leczenia, najczęstszym działaniem niepożądanym (*Adverse Effect* – AE) była sedacja [61].

Także w kolejnej retrospektywnej analizie włączającej 64 pacjentów z ChAD weryfikowano efekty trazodonu podawanego IV/IM w leczeniu PMA. W tym samym czasie stosowano także inne leki. Nasilenie PMA mierzono *Skalą ogólnego wrażenia klinicznego – Nasilenia choroby* (*Clinical Global Impression Scale – Severity of Illness* – CGI-S), ocenianą przed wdrożeniem i po wdrożeniu leku. Trazodon wiązał się z istotną poprawą w CGI-S w porównaniu ze stanem przed jego podaniem. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia; 20,3% badanych zgłosiło AE, wśród których najczęstsze były sedacja, hipotonia ortostatyczna, zawroty głowy, nudności i parestezje w obrębie jamy ustnej [62].

W kolejnym badaniu obserwacyjnym grupy 72 pacjentów sprawdzono skuteczność trazodonu stosowanego IV/IM w terapii PMA. Pacjenci mieli rozpoznania ChAD ($n = 64$), psychozy ($n = 5$), otępienia ($n = 2$), zespołu uzależnienia od alkoholu ($n = 1$) i jednocześnie otrzymywali także inne leki. Trazodon podawano w średniej dawce $75,22$ mg/d (25 – 400 mg/d) przez średnio $3,86$ dni. Nasilenie PMA mierzono CGI, ocenianej

przed podaniem (t0) i na koniec parenteralnego podawania leku (t1). Trazodon był związany z istotną poprawą punktacji w CGI-S w porównaniu ze stanem wyjściowym. Nie odnotowano rezygnacji z leczenia z powodu AE; 20,8% badanych zgłaszało AE, wśród których najczęstsze były: sedacja, hipotonia ortostatyczna i zawroty głowy [63].

Epizody depresyjne

W badaniu otwartym obejmującym 10 pacjentów z MDD 5 pacjentów otrzymywało trazodon IV 12,5 – 100 mg/d, a pozostałych trazodon IV 25 – 200 mg/d przez okres 10 dni. Trazodon stosowano w monoterapii. Nasilenie depresji mierzono przez kolejne oceny skali von Zehrssen. Trazodon wywierał działanie przeciwdepresyjne i był dobrze tolerowany, przy czym szybsze i większe efekty w redukcji depresji odnotowano w grupie przyjmującej wyższą dawkę leku. Jedynym AE, jaki odnotowano, była łagodna i przemijająca senność [64].

W badaniu naturalistycznym 34 osoby z MDD leczono trazodonem IV w monoterapii 75–100 mg/d przez tydzień. W kolejnym tygodniu do leku podawanego dożylnie dołączano postać doustną w dawce 150–300 mg/d. W trzecim tygodniu zakończono dożylną podaż leku i kontynuowano jego stosowanie doustne. Skale depresji Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), HAM-A i Skalę Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D oceniano w momencie włączenia do badania (T0), po 2 tygodniach (T1), 6 tygodniach (T2), 3 miesiącach (T3) i 6 miesiącach (T4). Obserwowano znamiennej statystycznie redukcję sumarycznej punktacji w MADRS, HAM-A, HAM-D między T0 a T1. Pacjenci nie rezygnowali z terapii z powodu AE, które zgłaszało 36,4% badanych (do najczęstszych należały senność/sedacja, wysypka i zawroty głowy) [65].

W pojedynczo zaślepionym badaniu obejmującym 42 pacjentów z diagnozą MDD uczestnicy otrzymywali zgodnie z decyzją klinicysty trazodon IV w monoterapii ($n = 26$) lub klomipraminę IV w monoterapii ($n = 17$) przez tydzień, po czym przyjmowali leki drogą doustną. Skale MADRS, HAM-D i HAM-A stosowano w momencie włączenia do badania i po 1, 2 i 6 tygodniach. Oceniający byli zaślepieni co do leku, który otrzymywali uczestnicy. Średnie dawki trazodonu IV i klomipraminy wyniosły odpowiednio 44,23 mg/d i 29,69 mg/d. Nie odnotowano różnic w sumarycznych wynikach skal oceniających objawy między grupami po pierwszym tygodniu leczenia drogą doustną. Nie obserwowano rezygnacji z leczenia z powodu AE, które zgłosiło 15,4% osób otrzymujących trazodon i 56,3% przyjmujących klomipraminę. W grupie leczonych trazodonem do najczęstszych AE należały sedacja, wysypka i zawroty głowy, a wśród stosujących klomipraminę kserostomia, sedacja, bóle i zawroty głowy [66].

W opisie serii przypadków 16 pacjentów z depresją na podłożu organicznym było leczonych trazodonem IV w dawce 100 mg/d przez 15 dni oraz fenobarbitalem 100 mg/d i diazepamem 5 mg jako lekiem nasennym. Nasilenie depresji mierzono skalami CGI i HAM-D ocenianymi przed podaniem i po podaniu leku. Obserwowano znamienne działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe trazodonu. Nie odnotowano AE [67].

Tabela 3. Opisowe zestawienie analizowanych badań

Autor	Metodologia	Próba	Czas trwania	Średnia dawka dzienna (mg)	Zmiany w wynikach skal
Amendola i wsp. 2019 [61]	Badanie retrospektywne TRZ podawanego pozajelitowo w leczeniu ostrego PMA u pacjentów z ChAD w epizodzie mieszanym	n = 22	brak danych	98,50 ± 43,27	Leczenie TRZ wiązało się ze znamiennej poprawą we wszystkich skalach: HAM-A, PANSS-EC, CGI-A, Y-MRS w każdym kolejnym pomiarze.
Ballerio i wsp. 2018 [62]	Badanie retrospektywne TRZ podawanego pozajelitowo w leczeniu ostrego PMA u pacjentów z ChAD	n = 64	1–19 dni	77,64 ± 38,69	Leczenie TRZ wiązało się ze znamiennej poprawą w skali CGI-S.
Crapanzano i wsp. 2019 [63]	Badanie obserwacyjne TRZ podawanego pozajelitowo w leczeniu ostrego PMA u pacjentów z ChAD i innymi zaburzeniami z PMA	n = 72	3,86 dni	75,22	Leczenie TRZ wiązało się ze znamiennej poprawą w skali CGI-S.
Berzewski 1988 [64]	Otwarta obserwacja TRZ podawanego pozajelitowo u pacjentów z MDD	niska dawka TRZ n = 5 TRZ wysoka dawka n = 5	10 dni	niska dawka TRZ 12,5 – 100 wysoka dawka TRZ 25 – 200	Leczenie TRZ wiązało się ze znamiennej poprawą w skali depresji von Zehrssen; skuteczność TRZ w wysokiej dawce była wyższa niż TRZ w niskiej dawce.
Fiorentini i wsp. 2018 [65]	Naturalistyczna obserwacja TRZ podawanego pozajelitowo u pacjentów z MDD	n = 34	2 tygodnie	75–100	Leczenie TRZ wiązało się ze znamiennej poprawą w skalach: MADRS, HAM-A, HAM-D.

Buoli i wsp. 2019 [66]	Pojedynczo zaślepienie badanie TRZ podawanego pozajelitowo i KLO podawanej pozajelitowo u pacjentów z MDD	TRZ n = 27 KLO n = 17	6 tygodni	44,23 (TRZ) 29,69 (KLO)	Poprawa wyników w skalach MADRS, HAM-D i HAM-A porównywalna u leczonych TRZ i KLO.
Roccatagliata i wsp. 1977 [67]	Opis serii przypadków TRZ podawanego pozajelitowo w leczeniu depresji na podłożu organicznym	n = 16	15 dni	100	Leczenie TRZ wiązało się ze znaczącą poprawą w skalach: CGI i HAM-D.
<p>CGI – Clinical Global Impression Scale (Skala ogólnego wrażenia klinicznego); CGI-A – Clinical Global Impression for Aggression (Skala ogólnego wrażenia klinicznego – Agresja); CGI-S – Clinical Global Impression Scale – Severity of Illness (Skala ogólnego wrażenia klinicznego – Nasilenie choroby); ChAD – choroba dwubiegunowa; HAM-A – Hamilton Anxiety Rating Scale (Skala lęku Hamiltona); HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale (Skala depresji Hamiltona); KLO – klomipramina; MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Skala oceny depresji Montgomery-Åsberg); MDD – Major Depressive Disorder (epizod depresji); PANSS-EC – Positive and Negative Syndrome Scale – Excited Component (Skala oceny objawów pozytywnych i negatywnych – Komponenta pobudzenia); PMA – Psychomotor Agitation (pobudzenie psychomotoryczne); Y-MRS – Young Mania Rating Scale (Skala manii Younga); TRZ – trazodon</p>					

Dyskusja

Trzy badania obejmujące łącznie 152 pacjentów oceniały trazodon podawany pozajelitowo w PMA związanym z ChAD i wskazały, że lek był dobrze tolerowany i skutecznie zmniejszał nasilenie objawów pobudzenia [61–63]. Należy jednak zachować ostrożność, wnioskując na podstawie badań, które włączały chorych otrzymujących także inne leki. Resumując, cztery badania obejmujące łącznie 86 pacjentów weryfikowały trazodon podawany pozajelitowo w MDD i wskazały, że wlewy trazodonu mogą być skuteczne w zmniejszaniu nasilenia depresji i lęku w MDD oraz agitacji i lęku w ChAD i są dobrze tolerowane [64–67]. Podawanie leków przeciwdepresyjnych (LPD) drogą pozajelitową ma kilka zalet, gdyż zapewnia: podaż leku zgodnie z zaleceniami, szybki początek działania, bezpośredni wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, omijający efekt pierwszego przejścia, niższe niż w wypadku leczenia doustnego dawki, uniknięcie bezpośredniego wpływu farmakoterapii na przewód pokarmowy [63, 64]. Podanie trazodonu w iniekcji powoduje większy szczyt stężenia w surowicy niż podanie doustne [25, 26, 64], a szybkie wysycenie receptorów 5HT_{2A}, H₁ i alfa 1 może leżeć u podłoża działania sedującego [51, 62, 63]. Ta formuacja omija krążenie wrotne i ogranicza powstawanie m-CPP [26], aktywnego metabolitu, który przyczynia się do potencjalnych działań niepożądanych (ból głowy, napady lęku, niepokój, euforia, dysforia, psychoza, indukcja lęku, zaburzenia snu, utrata apetytu, a także

wzrost poziomu ACTH/kortyzolu, prolaktyny oraz temperatury ciała) wynikających z wysokiego powinowactwa do licznych receptorów serotoninowych i ich stymulacji, w przeciwieństwie do cząsteczki macierzystej [68].

Trazodon podawany pozajelitowo nie łączył się z objawami pobudzenia lub manii związanej ze stosowaną farmakoterapią (*Treatment-emergent Mania* – TEM). Co więcej, w przeglądzie opisów przypadków opublikowanych do 2015 roku, donoszących o zmianie fazy na maniakalną w toku przyjmowania LPD promujących sen, tylko 17 przypadków zmiany fazy na hipo/maniakalną wiązało się z podawaniem trazodonu w postaci doustnej [69]. Choć dostępne dane nie zapewniają jednoznacznej konkluzji co do stosowania monoterapii LPD w depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej typu II, ich skuteczność w depresji mieszanej i depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I jest niejasna i łączy się z ryzykiem przyspieszenia zmiany fazy. W tych wypadkach należy zrezygnować z LPD lub stosować je w połączeniu z atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi lub klasycznymi stabilizatorami nastroju [70, 71]. LPD cechują się zróżnicowanym poziomem ryzyka TEM, przy czym trójcykliczne LPD i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny charakteryzuje wyższe ryzyko TEM niż SSRI [71–73]. Na chwilę obecną brakuje badań porównujących ryzyko TEM w toku leczenia trazodonom i innymi LPD.

W wypadku innych LPD w terapii depresji dwubiegunowej jako leku dołączonego do stabilizatora nastroju poziomy TEM wynosiły: 11,7% dla wortioksetyny, 15% dla escitalopramu, 10% dla citalopramu, 20,9–48,4% dla wenlafaksyny, 16,7–29,2% dla bupropionu [74]. W badaniu oceniającym ryzyko TEM w depresji dwubiegunowej wśród osób otrzymujących SSRI i nefazodon (lek analogiczny do trazodonu o podobnym profilu działania receptorowego) zmianę fazy na hipo/maniakalną odnotowano u odpowiednio u 30,1% i 18,8% badanych [72]. Warto zwrócić uwagę, że dane dotyczące ryzyka TEM w depresji dwubiegunowej leczonej z zastosowaniem LPD dołączonego do leku normotymicznego trzeba oceniać ostrożnie, ponieważ wykazywano, że poziomy TEM są w dużej mierze zależne od metodologii badania [75]. Mimo to można przypuszczać, że dzięki wyjątkowej farmakokinetyce trazodon podawany pozajelitowo [25, 26, 63, 64] będzie wiązał się z niższym ryzykiem TEM niż doustna postać tego leku, a zatem mógłby być odpowiednią opcją terapeutyczną w leczeniu MDD u pacjentów z wysokim ryzykiem TEM, np. chorych z chorobą dwubiegunową typu I, z szybką zmianą faz, uzależnieniami, współwystępowaniem objawów hipo/manii przed włączeniem leczenia, licznymi epizodami depresji lub próbami samobójczymi w wywiadzie, czy też TEM wtórnej do stosowania LPD [73].

Podsumowanie

Trazodon podawany drogą pozajelitową jawi się jako skuteczna i dobrze tolerowana opcja terapeutyczna w MDD, a także jako uzasadniony wybór LPD w razie wystąpienia cech klinicznych i objawów psychopatologicznych związanych z ryzykiem TEM. Jednakże badania oceniające efekty i bezpieczeństwo trazodonu podawanego drogą pozajelitową były w dużej mierze oparte na retrospektywnych analizach i włączały stosunkowo małe grupy pacjentów. Potrzebne są zatem badania o bardziej solidnej

metodologii na większych grupach pacjentów porównujące trazodon podawany pozajelitowo do jego postaci doustnych, aby można było lepiej ocenić trazodon w postaci pozajelitowej w leczeniu zaburzeń afektywnych. Dane przemawiające za jego zastosowaniem w wypadku PMA w przebiegu choroby dwubiegunowej są znikome.

Deklaracja konfliktu interesów

Brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Stahl SM. *Mechanism of action of trazodone: A multifunctional drug*. CNS Spectr. 2009; 14(10): 536–546.
2. Bortolotto V, Mancini F, Mangano G, Salem R, Xia E, Del Grosso E i wsp. *Proneurogenic effects of trazodone in murine and human neural progenitor cells*. ACS Chem. Neurosci. 2017; 8(9): 2027–2038.
3. Krupa AJ, Wojtasik-Bakalarz K, Siwek M. *Vortioxetine – Pharmacological properties and use in mood disorders. The current state of knowledge*. Psychiatr. Pol. 2023; 57(6): 1109–1126.
4. Blacker R, Shanks NJ, 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(Suppl): S18–24.
5. Debus JR, Rush AJ, Himmel C, Tyler D, Polatin P, Weissenburger J. *Fluoxetine versus trazodone in the treatment of outpatients with major depression*. J. Clin. Psychiatry 1988; 49(11): 422–426.
6. Moon CA, Davey A. *The efficacy and residual effects of trazodone (150 mg nocte) and mianserin in the treatment of depressed general practice patients*. Psychopharmacology (Berl.) 1988; 95(Suppl): S7–13.
7. Botros WA, Ankier SI, Priest RG, McManus IC, Steinert J, Samir ZY. *Clinical assessment and performance tasks in depression: A comparison of amitriptyline and trazodone*. Br. J. Psychiatry 1989; 155: 479–482.
8. Beasley CM Jr, Dornseif BE, Pultz JA, Bosomworth JC, Sayler ME. *Fluoxetine versus trazodone: Efficacy and activating-sedating effects*. J. Clin. Psychiatry 1991; 52(7): 294–299.
9. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI i wsp. *A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression*. J. Clin. Psychopharmacol. 1994; 14(2): 99–106. Erratum in: J. Clin. Psychopharmacol. 1994; 14(4): 292.
10. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG, Samara B, Branconnier RJ, Billow AA. *Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression*. J. Clin. Psychopharmacol. 1994; 14(3): 170–179.
11. Moffaert van M, Wilde de J, Vereecken A, Dierick M, Evrard JL, Wilmotte J i wsp. *Mirtazapine is more effective than trazodone: A double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1995; 10(1): 3–9.
12. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. *A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder*. Curr. Med. Res. Opin. 2005; 21(8): 1139–1146.
13. Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. *A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder*. Curr. Med. Res. Opin. 2006; 22(9): 1703–1713.

14. Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, Levitt RJ, Brullé C, Bouchard S i wsp. *Extended-release trazodone in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Psychiatry* 2009; 6(5): 20–33.
15. Fang Y, Yuan C, Xu Y, Chen J, Wu Z, Cao L i wsp. *A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31(5): 638–642.
16. Zhang L, Xie W-W, Li L-H, Zhang H-G, Wang G, Chen D-C i wsp. *Efficacy and safety of prolonged-release trazodone in major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose trial*. *Pharmacology* 2014; 94(5–6): 199–206.
17. Miljevic CD, Lečić-Toševski D; Trazodone Study Group Serbia. *Efficacy and tolerability of trazodone retard monotherapy: Results of the Serbian non-interventional study*. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2016; 20(3): 133–140.
18. Češková E, Šedová M, Kellnerová R, Starobová O. *Once-a-day trazodone in the treatment of depression in routine clinical practice*. *Pharmacology* 2018; 102(3–4): 206–212.
19. Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, Herman E, Muntean C, Pálová E i wsp. *A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2020; 35(3): 137–146.
20. Shrashimirova M, Tyanev I, Cubała WJ, Wichniak A, Vodickova-Borzova C, Ruggieri A i wsp. *Long-term treatment with trazodone once-a-day (TzOAD) in patients with MDD: An observational, prospective study*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2023; 12(19): 1181–1193.
21. Siwek M, Gorostowicz A, Chrobak AA, Gerlich A, Krupa AJ, Juryk A i wsp. *TED-trazodone efficacy in depression: A naturalistic study on the efficacy of trazodone in an extended-release formulation compared to SSRIs in patients with a depressive episode-preliminary report*. *Brain Sci.* 2023; 13(1): 86.
22. Dudek D, Chrobak AA, Krupa AJ, Gorostowicz A, Gerlich A, Juryk A i wsp. *TED – trazodone effectiveness in depression: A naturalistic study of the effectiveness of trazodone in extended release formulation compared to SSRIs in patients with a major depressive disorder*. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1296639.
23. Trittico 50 mg/5 ml (trazodone) [package insert]. Rome (Italy): Angelini. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000219_022323_FI.pdf&sys=m0b113 (dostęp: 16.03.2023).
24. Russo V, Liberati E, Donati L, Vitiello M, Mangano G, Denora N i wsp. *Trazodone hydrochloride: A new injectable small-volume formulation*. Poster presentation, AAPS Annual Meeting and Exposition 2016, Denver, Colorado. Poster 24M0200. <https://www.aaps.org/pharmsci/recordings-and-posters> (dostęp: 16.03.2023).
25. Nilsen OG, Dale O. *Single dose pharmacokinetics of trazodone in healthy subjects*. *Pharmacol. Toxicol.* 1992; 71(2): 150–153.
26. Rotzinger S, Fang J, Baker GB. *Trazodone is metabolized to m-chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources*. *Drug. Metab. Dispos.* 1998; 26(6): 572–575.
27. DeVane CL, Boulton DW, Miller LF, Miller RL. *Pharmacokinetics of trazodone and its major metabolite m-chlorophenylpiperazine in plasma and brain of rats*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1999; 2(1): 17–23.
28. Mittur A. *Trazodone: Properties and utility in multiple disorders*. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2011; 4(2): 181–196.

29. Roth BL, Driscoll J. "PDSP Ki Database". Psychoactive Drug Screening Program (PDSP). University of North Carolina at Chapel Hill and the United States National Institute of Mental Health, <https://pdspdb.unc.edu/pdspWeb/> (dostęp: 16.03.2023).
30. Garrone B, Magnani M, Pinza M, Polenzani L. *Effects of trazodone on neurotransmitter release from rat mossy fibre cerebellar synaptosomes*. Eur. J. Pharmacol. 2000; 400(1): 35–41.
31. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, Willins DL, Kristiansen K. *Evidence for possible involvement of 5-HT_{2B} receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications*. Circulation 2000; 102(23): 2836–2841.
32. Hamik A, Peroutka SJ. *1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP) interactions with neurotransmitter receptors in the human brain*. Biol. Psychiatry. 1989; 25(5): 569–575.
33. Fagiolini A, González-Pinto A, Miskowiak KW, Morgado P, Young AH, Vieta E. *Role of trazodone in treatment of major depressive disorder: An update*. Ann. Gen. Psychiatry 2023; 22(1): 32.
34. Meltzer HY. *The role of serotonin in antipsychotic drug action*. Neuropsychopharmacology 1999; 21(2 Suppl): 106S–115S.
35. Roth BL, Berry SA, Kroeze WK, Willins DL, Kristiansen K. *Serotonin 5-HT_{2A} receptors: Molecular biology and mechanisms of regulation*. Crit. Rev. Neurobiol. 1998; 12(4): 319–338.
36. Cohen H. *Anxiolytic effect and memory improvement in rats by antisense oligodeoxynucleotide to 5-hydroxytryptamine-2A precursor protein*. Depress. Anxiety 2005; 22(2): 84–93.
37. Stryjer R, Strous RD, Bar F, Poyurovsky M, Weizman A, Kotler M. *Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT_{2A} antagonist trazodone*. Clin. Neuropharmacol. 2003; 26(3): 137–141.
38. Ferguson MC, Nayyar T, Ansah TA. *Reverse microdialysis of a 5-HT_{2A} receptor antagonist alters extracellular glutamate levels in the striatum of the MPTP mouse model of Parkinson's disease*. Neurochem. Int. 2014; 71: 36–46.
39. Balsara JJ, Jadhav SA, Gaonkar RK, Gaikwad RV, Jadhav JH. *Effects of the antidepressant trazodone, a 5-HT_{2A/2C} receptor antagonist, on dopamine-dependent behaviors in rats*. Psychopharmacology (Berl.) 2005; 179(3): 597–605.
40. Canal CE, Morgan D, Felsing D, Kondabolu K, Rowland NE, Robertson KL i wsp. *A novel aminotetralin-type serotonin (5-HT)_{2C} receptor-specific agonist and 5-HT_{2A} competitive antagonist/5-HT_{2B} inverse agonist with preclinical efficacy for psychoses*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2014; 349(2): 310–318.
41. Redrobe JP, Bourin M. *Partial role of 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors in the activity of antidepressants in the mouse forced swimming test*. Eur. J. Pharmacol. 1997; 325 (2–3): 129–135.
42. Rosenzweig-Lipson S, Sabb A, Stack G, Mitchell P, Lucki I, Malberg JE i wsp. *Antidepressant-like effects of the novel, selective, 5-HT_{2C} receptor agonist WAY-163909 in rodents*. Psychopharmacology (Berl.) 2007; 192(2): 159–170.
43. Kennett GA, Wood MD, Glen A, Grewal S, Forbe I, Gadre A i wsp. *In vivo properties of SB 200646A, a 5-HT_{2C/2B} receptor antagonist*. Br. J. Pharmacol. 1994; 111(3): 797–802.
44. Kennett GA, Bailey F, Piper DC, Blackburn TP. *Effect of SB 200646A, a 5-HT_{2C/5-HT_{2B}} receptor antagonist, in two conflict models of anxiety*. Psychopharmacology (Berl.) 1995; 118(2): 178–182.
45. Cuomo A, Ballerini A, Bruni AC, Decina P, Di Sciascio G, Fiorentini A i wsp. *Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: Pharmacology and clinical practice*. Riv. Psichiatr. 2019; 54(4): 137–149.

46. Fagiolini A, Florea I, Loft H, Christensen MC. *Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment.* J. Affect. Disord. 2021; 283: 472–479.
47. Ghanbari R, El Mansari M, Blier P. *Sustained administration of trazodone enhances serotonergic neurotransmission: In vivo electrophysiological study in the rat brain.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010; 335(1): 197–206.
48. Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. *Serotonin 5-HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: Rationale and current status of research.* CNS Drugs 2013; 27(9): 703–716.
49. Wojtasik-Bakalarz K, Siwek M. *New antipsychotic medication.* Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology/Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2023; 39(1): 19–38.
50. Asayesh K. *Combination of trazodone and phenothiazines: A possible additive hypotensive effect.* Can. J. Psychiatry 1986; 31(9): 857–858.
51. Santos Moraes WA, Burke PR, Coutinho PL, Guilleminault C, Bittencourt AG, Tufik S i wsp. *Sedative antidepressants and insomnia.* Braz. J. Psychiatry. 2011; 33(1): 91–95.
52. Bücheler MM, Hadamek K, Hein L. *Two alpha(2)-adrenergic receptor subtypes, alpha(2A) and alpha(2C), inhibit transmitter release in the brain of gene-targeted mice.* Neuroscience 2002; 109(4): 819–826.
53. Siwek M, Krupa AJ, Wasik A. *Lurasidone – Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, clinical potential and interaction risk.* Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology/Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2020; 36(2): 117–134.
54. Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, Cendán CM, Del Pozo E. *Pharmacology and therapeutic potential of sigma1 receptor ligands.* Curr. Neuropharmacol. 2008; 6(4): 344–366.
55. Nicholson H, Mesangeau C, McCurdy CR, Bowen WD. *Sigma-2 receptors play a role in cellular metabolism: Stimulation of glycolytic hallmarks by CM764 in human SK-N-SH neuroblastoma.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 2016; 356(2): 232–243.
56. Rousseaux CG, Greene SF. *Sigma receptors [pRs]: Biology in normal and diseased states.* J. Recept. Signal. Transduct. Res. 2016; 36(4): 327–388.
57. Zitron E, Kiesecker C, Scholz E, Lück S, Bloehs R, Kathöfer S i wsp. *Inhibition of cardiac HERG potassium channels by the atypical antidepressant trazodone.* Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2004; 370(2): 146–156.
58. Chae YJ, Choi JS, Hahn SJ. *Inhibition of Kv4.3 potassium channels by trazodone.* Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2013; 386(8): 711–719.
59. Kraus RL, Li Y, Jovanovska A, Renger JJ. *Trazodone inhibits T-type calcium channels.* Neuropharmacology 2007; 53(2): 308–317.
60. Hancox JC, McPate MJ, El Harchi A, Zhang YH. *The hERG potassium channel and hERG screening for drug-induced torsades de pointes.* Pharmacol. Ther. 2008; 119(2): 118–132.
61. Amendola C, Crapanzano C, Ballerio M, Bolognesi S, Goracci A, Fagiolini A. *Use of parenteral trazodone in bipolar disorder.* Eur. Neuropsychopharmacol. 2019; 29: S91–S92.
62. Ballerio M, Politi P, Crapanzano C, Emanuele E, Cuomo A, Goracci A i wsp. *Clinical effectiveness of parenteral trazodone for the management of psychomotor activation in patients with bipolar disorder.* Neuro. Endocrinol. Lett. 2018; 39(3): 205–208.
63. Crapanzano C, Ballerio M, Bolognesi S, Goracci A, Fagiolini A. *Intramuscular and intravenous trazodone for the treatment of agitation.* Eur. Neuropsychopharmacol. 2019; 29(3): S241.
64. Berzewski H. *Clinical experience with antidepressive infusion therapy: Trazodone.* Psychopharmacology (Berl.) 1988; 95(Suppl): S31–S33.

65. Fiorentini A, Rovera C, Caldiroli A, Arici C, Prunas C, Di Pace C i wsp. *Efficacy of oral trazodone slow release following intravenous administration in depressed patients: A naturalistic study*. Riv. Psichiatr. 2018; 53(5): 261–266.
66. Buoli M, Rovera C, Pozzoli SM, Fiorentini A, Cremaschi L, Caldiroli A i wsp. *Is trazodone more effective than clomipramine in major depressed outpatients? A single-blind study with intravenous and oral administration*. CNS Spectr. 2019; 24(2): 258–264.
67. Roccatagliata G, Abbruzzese G, Albano C, Cocito L, Gandolfo C. *Trazodone by intravenous infusion in depressions secondary to organic disease*. Int. Pharmacopsychiatry. 1977; 12(2): 72–79.
68. Lecompte Y, Evrard I, Arditti J. *La métachlorophénylpipérazine (mCPP): une nouvelle drogue de synthèse [Metachlorophenylpiperazine (mCPP): A new designer drug]*. Therapie 2006; 61(6): 523–530.
69. Wichniak A, Jarkiewicz M, Okruszek Ł, Wierzbicka A, Holka-Pokorska J, Rybakowski JK. *Low risk for switch to mania during treatment with sleep promoting antidepressants*. Pharmacopsychiatry 2015; 48(3): 83–88.
70. Gitlin MJ. *Antidepressants in bipolar depression: An enduring controversy*. Int. J. Bipolar Disord. 2018; 6(1): 25.
71. Stahl SM, Morrissette DA, Faedda G, Fava M, Goldberg JF, Keck PE i wsp. *Guidelines for the recognition and management of mixed depression*. CNS Spectr. 2017; 22(2): 203–219.
72. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Muzina DJ, Xia G, Findling RL i wsp. *Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant monotherapy in patients with rapid cycling bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2008; 10(8): 907–915.
73. Wu R, Gao K, Calabrese JR, Grunze H. *Treatment-induced mood instability: Treatment-emergent affective switches and cycle acceleration*. W: Yildiz A, Pedro Ruiz P, Nemeroff C. red. *The bipolar book: History, neurobiology, and treatment*. New York: Oxford Academic; 2015. S. 417–432.
74. Siwek M, Chrobak AA, Sołtys Z, Dudek D, Krupa AJ, Rybakowski JK. *A naturalistic, 24-week, open-label, add-on study of vortioxetine in bipolar depression*. Psychiatr. Pol. 2022; 56(3): 509–522.
75. Fornaro M, Anastasia A, Novello S, Fusco A, Solmi M, Monaco F i wsp. *Incidence, prevalence and clinical correlates of antidepressant-emergent mania in bipolar depression: A systematic review and meta-analysis*. Bipolar Disord. 2018; 20(3): 195–227.

Adres: Calogero Crapanzano

Azienda Sanitaria Provinciale di Agrigento, CSM Licata

e-mail: calogeroceanzano87@gmail.com

Otrzymano: 17.10.2023

Zrecenzowano: 20.11.2023

Otrzymano po poprawie: 6.12.2023

Przyjęto do druku: 22.01.2024