

# Trazodon w praktyce lekarzy rodzinnych

## Trazodone in family physicians' practice

**Bartosz Łoza**

Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kliniczne Centrum Zdrowia Psychicznego, SZPZLO Warszawa-Ochota

### STRESZCZENIE

W Polsce nie ma powszechnie obowiązujących standardów w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Z tego powodu terapia jest oparta głównie na doświadczeniu klinicznym lekarzy i wyborze maksymalnie bezpiecznych leków. Trazodon, klasyfikowany jako lek przeciwdepresyjny typu SARI (antagonista i inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny), charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną w terapii depresji, a równocześnie w wielu aspektach lepszym profilem bezpieczeństwa niż inne leki przeciwdepresyjne. Trazodon korzystnie oddziałuje na sen, redukuje lęk i poprawia funkcjonowanie seksualne. Jest bezpieczny u pacjentów w podeszłym wieku. Pozycja kliniczna trazodonu jest dobrze ustalona w praktyce lekarskiej w Polsce, jako głównej, bezpiecznej alternatywy dla leków przeciwdepresyjnych z klasy SSRI.

**Słowa kluczowe:** trazodon, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwlękowe, lekarze rodzinni, SARI

### ABSTRACT

There are no common algorithms for antidepressive therapy in Poland. Because of that antidepressive treatment depends mostly on clinical experience of physicians who choose the most safe medicines. Trazodone, classified as SARI compound (serotonin antagonist and reuptake inhibitor) differs pharmacologically from typical selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs), showing high clinical efficacy in the treatment of depression but with a more favorable adverse effect profile in many aspects than other antidepressants. Specifically, trazodone improves insomnia, anxiety and sexual dysfunctions. It is safe in elderly patients. The clinical position of trazodone is well-established in practice among physicians in Poland, as the main, safe alternative for SSRI-class antidepressant therapy.

**Key words:** trazodone, antidepressants, anxiolytics, family physicians, SARI

#### NAJWAŻNIEJSZE

**Trazodon jest główną, bezpieczną alternatywą dla leczenia depresji środkami z grupy SSRI.**

#### HIGHLIGHTS

**Trazodone is the main, safe alternative for SSRI-class antidepressant treatment of depression.**



**Bartosz Łoza**

Kierownik Kliniki  
Psychiatrii Oddziału  
Fizjoterapii  
II Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego  
Uniwersytetu  
Medycznego, Kierownik  
Klinicznego Centrum  
Zdrowia Psychicznego  
Warszawa-Ochota.

## WSTĘP

Wkrótce po wprowadzeniu leków przeciwdepresyjnych pierwszej generacji w latach 50. XX w. (leków trójcyklicznych oraz inhibitorów MAO), ujawniono ich poważne działania niepożądane. Doprowadziło to do prac rozwojowych nad lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji, generalnie – bardziej bezpiecznymi, a zarazem nie mniej skutecznymi. Niemal wszystkie leki przeciwdepresyjne wprowadzone w późniejszym okresie oddziałują głównie poprzez regulację układu serotoninowego, a większość z nich hamuje wychwyt zwrotny serotoniny. Jednocześnie występują istotne różnice w profilu działań receptorowych poszczególnych leków. Współcześnie można wyróżnić kilka grup środków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninowym:

1. Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*): fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna, citalopram, escitalopram, sertralina; leki te zasadniczo zwiększają ilość serotoniny w szczelinie synaptycznej, oddziałując niespecyficznie na ogół receptorów pre- i postsynaptycznych.
2. Antagoniści i inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SARI, *serotonin antagonist and reuptake inhibitor*): trazodon, nefazodon; leki działające podobnie jak SSRI (wzrost ilości serotoniny w szczelinie synaptycznej), jednak specyficznie ukierunkowujące działanie receptorowe serotoniny poprzez blokadę receptora 5HT<sub>2A</sub>.
3. Modulatory i stymulatory serotoniny (SMS, *serotonin modulator and stimulator*): wortioksetyna, wilazodon; działają podobnie jak SSRI, a równocześnie częściowo agonistycznie na receptory 5HT<sub>1A</sub>.
4. Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*): wenlafaksyna, duloksetyna; w niższych dawkach działają praktycznie jako SSRI, a w większych – hamują także wychwyt zwrotny noradrenaliny, nie mają bezpośredniego wpływu na system receptorów.
5. Leki przeciwdepresyjne noradrenergiczne i specyficznie serotonergiczne (NaSSA, *noradrenergic and specific serotonergic antidepressant*): mianseryna, mirtazapina; nie hamują one wychwyty zwrotnego serotoniny ani noradrenaliny, działając wyłącznie receptorowo, w tym hamując na 5HT<sub>2A</sub>, i w efekcie pośrednio pobudzając 5HT<sub>1A</sub>.
6. Inne leki, o rzadziej wykorzystywanych mechanizmach działania, takie jak neuroleptyk brekspirazol, określany jako serotoninowo-dopaminowy modulator aktywności (SDAM, *serotonin-dopamine activity modulator*), oferujący częściowy agonizm w działaniach receptorowych, czy tianeptyna, zwiększająca wychwyt zwrotny serotoniny, o działaniu neuroplastycznym.

## JAK DZIAŁA TRAZODON?

Trazodon został wprowadzony do terapii w Europie w latach 70. XX w. Lek opracowano w oparciu o hipotezę obniżonego progu reakcji na stres, w tym progu bólowego, u pacjentów z depresją [1]. Koncepcja ta następnie ewoluowała, ale generalnie potwierdziła się współcześnie.

W Stanach Zjednoczonych trazodon został zarejestrowany w 1981 r., jako pierwszy antydepresant drugiej generacji (spoza leków trójcyklicznych i IMAO), po czym stał się w pewnym momencie najczęściej tam zapisywanym lekiem przeciwdepresyjnym. Po wprowadzeniu nefazodonu (w 1994 r.) można już było mówić o grupie podobnie działających leków, blokujących receptor 5HT<sub>2A</sub> i hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (SARI). Do grupy tej należą także inne, mniej znane w Polsce leki, takie jak: mepiprazol, lorpiprazol i etoperidon. Zasadniczo główne działanie grupy miałyby polegać na wzroście hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny, z następczym wzrostem jej ilości w szczelinie synaptycznej i ukierunkowaniem jej działania na receptory inne niż 5HT<sub>2A</sub> (które są specyficznie blokowane przez SARI). W szczególności wzrasta dzięki temu korzystne oddziaływanie na receptory 5HT<sub>1A</sub> [2]. Efekt blokady 5HT<sub>2A</sub> osiąga się już przy mniejszych dawkach trazodonu, np. 75 mg/24 h, natomiast dla uzyskania dodatkowego efektu hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny potrzebne jest dawkowanie na poziomie 150 mg/24 h [2].

Trazodon ma także mniejszy bezpośredni wpływ na receptory 5HT<sub>1A</sub> (częściowy agonizm) oraz hamujący na receptory 5HT<sub>2C</sub>,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  i H<sub>1</sub>. Ma także aktywne klinicznie metabolity, takie jak mCPP (*meta-chlorophenylpiperazine*).

## Bezpieczeństwo stosowania

Obecnie (od 2002 r.) w praktyce wykorzystywana jest tylko postać trazodonu o przedłużonym działaniu (CR), pozwalająca na stosowanie leku raz na dobę w dawce 75–150 mg przed snem. W większych dawkach, tj. 300–600 mg/24 h, lek podawany jest z podziałem na 2 dawki (równe lub z przewagą dawki wieczornej, co umożliwiają „łamlliwe” tabletki). Dawka 600 mg jest zastrzeżona do leczenia szpitalnego [3].

Pierwsze efekty lecznicze (przeciwdepresyjne) ujawniają się już po blisko tygodniu terapii, natomiast na pełną poprawę należy oczekiwać przez miesiąc [3]. Efekt przeciwlękowy ujawnia się już po 4 dniach [4].

Trazodon jest lekiem bardzo bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Praktycznie nie ma wpływu kardiotoksycznego. Amerykańska agencja regulacyjna FDA wymienia tylko 2 działania niepożądane, które mogą prowadzić do rezy-

gnacji ze stosowania trazodonu z częstością większą niż u 1% osób stosujących ten lek, tj. „senność/zmęczenie” (4%) i „zawroty głowy” (3,5%) [5].

Lek jest metabolizowany poprzez cytochrom 3A4. Może to skutkować rzadkimi interakcjami, w tym tak „klasycznymi” jak po równoczesnym zastosowaniu inhibitorów 3A4 (erytromycyna, ketokonazol) lub induktorów (karbamazepina), co powoduje odpowiednio wzrost lub spadek stężenia trazodonu. W tych przypadkach regulacja wzajemnych poziomów poszczególnych leków jest możliwa, ale prostsze jest unikanie ich łączenia.

Lek jest wydalany głównie z moczem i – w mniejszym stopniu – z żółcią, w postaci kilku metabolitów.

W przypadku ciąży lub karmienia brak bezwzględnego zakazu stosowania trazodonu, natomiast ostateczna decyzja powinna być zindywidualizowana, przy uwzględnieniu wszystkich racji za i przeciw [3].

Stosowanie trazodonu jest bezwzględnie przeciwwskazane tylko u osób z nadwrażliwością na lek, w przypadku zatrucia lub zawału serca. W bardzo rzadkich przypadkach może dojść do priapizmu lub uszkodzenia wątroby [6]. Stopniowe zwiększanie dobowej dawki leku, aż do optymalnej, zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [3]. Nie opisano zatrucia śmiertelnego w przypadku monoterapii trazodonem.

Nie ma górnej granicy wiekowej stosowania leku, natomiast nie należy go wdrażać u osób poniżej 18. r.ż. z powodu formalnego braku odpowiednich badań.

## Działanie przeciwdepresyjne

Podstawowym zarejestrowanym zastosowaniem trazodonu jest leczenie zaburzeń depresyjnych o różnej etiologii, w szczególności w przypadku depresji przebiegającej z lękiem [3]. Trazodon ma porównywalny z innymi lekami (amitryptyliną, imipraminą, mianseryną, fluoksetyną) potencjał przeciwdepresyjny [4, 7].

Kluczowa jest synergia działania przeciwdepresyjnego i przeciwłękowego trazodonu. Współistnienie objawów depresyjnych i lękowych w zasadzie dotyczy większości przypadków klinicznych depresji, a sama separacja tych grup objawów jest raczej koncepcją akademicką niż odpowiadającą rzeczywistości klinicznej [8]. Z punktu widzenia pacjentów lęk w przebiegu depresji to źródło osobistych, przejmujących i w zasadzie najważniejszych cierpień. Zastosowanie trazodonu, oddziałującego równocześnie na obie składowe tego typu zaburzeń, daje wymierne korzyści.

Najważniejszy rezultat farmakodynamiczny trazodonu – blokada receptora 5HT<sub>2A</sub> – przynosi bardzo szybki efekt przeciwłękowy, osiągalny już w ciągu pierwszych 4 dni terapii [4]. Różni to zasadniczo trazodon od leków z grup SSRI i SNRI, w przypadku których wzrost ilości serotoniny w szczelinie synaptycznej prowadzi do paradoksalnego nasilenia niepokoju w początkowej fazie leczenia i niekontrolowanych, w tym zagrażających sobie zachowań [2].

Popularność trazodon zawdzięcza szczególnemu profilowi oddziaływań klinicznych. Lek wpisuje się w potrzeby współczesnych chorych, funkcjonujących w stanie stalego pobudzenia, napięcia, w warunkach przewlekłego stresu, z poczuciem ciągłego nienadążania za zadaniami, z naruszeniem rytmów dobowych. Stres cywilizacyjny jest uznawany za kluczowe oddziaływanie etiopatogenetyczne w zaburzeniach emocji [9]. Skuteczność trazodonu wynika z odpowiedzi na te wyzwania:

- lek reguluje rytm dobowy, ułatwiając zasypianie i poprawiając architekturę snu
- trazodon zmniejsza lęk i napięcie, przerywając niekorzystny wpływ przewlekłego stresu
- lek poprawia jakość współżycia seksualnego, a w efekcie odbudowuje zaufanie do siebie i relacje z partnerami.

## Normalizacja rytmów dobowych

Łączne działania receptorowe, w szczególności blokada 5HT<sub>2A</sub>,  $\alpha_1$  i H<sub>1</sub>, ułatwiają zasypianie po trazodonie [10]. Jednak stosowanie leku poprawia w ogóle architekturę wszystkich faz snu [11–13], prowadząc w szczególności do:

- zmniejszenia ilości faz I i II snu *non-REM*
- zwiększenia ilości faz III i IV snu *non-REM*
- wydłużenia latencji wystąpienia REM
- wydłużenia całkowitego snu
- zmniejszenia liczby wybudzeń.

Należy więc podkreślić, że wpływ trazodonu na sen nie sprowadza się do prostego efektu sedacji/ułatwionego zasypiania. Przy tym stosowanie trazodonu nie wiąże się z czynnikami ryzyka typowymi dla leków nasennych, np. nadmierną sennością w ciągu dnia, objawami amnestycznymi czy uzależnieniem.

Możliwe jest ponadto stosowanie trazodonu (w mniejszych dawkach) w celu poprawy architektury snu, jako uzupełnienie terapii przeciwdepresyjnej prowadzonej w godzinach porannych, np. za pomocą SSRI czy bupropionu [14].

### Przypadek 1.

35-letnia kobieta, pracująca jako urzędniczka, przeżyła w przeszłości 2 epizody depresyjne. Dopiero za drugim razem podjęła leczenie. Stosowano wówczas citalopram, w wyniku czego uzyskano poprawę, chociaż niepełną i nietrwałą. Kiedy doszło do trzeciego epizodu, ponownie podjęła leczenie citalopramem. Tym razem nie uzyskano poprawy. Pacjentka poprzednie epizody depresyjne „przechodziła”, cały czas pracując zawodowo. W urzędzie miała ustaloną pozycję, jednak chaos ze zmianami w kierownictwie firmy doprowadzał ją każdorazowo do dekompensacji i nawrotów. Początkowo na sytuację w urzędzie reagowała wzmożeniem aktywności zawodowej, chcąc „po prostu robić swoje”. Z czasem miała jedynie poczucie bezsensownego zapracowania. Cierpiała na bezsenność, stale myślała o niedokończonych zadaniach w pracy. Żyła w napięciu, lęku, nie mogąc rozwiązać jakichkolwiek spraw. Poświęcała coraz bardziej życie osobiste na rzecz obowiązków zawodowych. Dokonano zmiany leczenia. Zmieniono citalopram na trazodon o przedłużonym uwalnianiu, rozpoczynając od dawki 75 mg wieczorem. Ponieważ pacjentka dobrze tolerowała lek, dawkę podwyższono po 3 dniach do 150 mg wieczorem. Pacjentka odczuła „ulgę, której nie pamięta od dawna”. Łatwiej zasypiała i nie wybudzała się rano. Utrzymując farmakoterapię, rozpoczęła psychoterapię. Z czasem podjęła decyzję o zmianie pracy. Po 12 miesiącach leczenia uzyskała wielokierunkową remisję w życiu rodzinnym i zawodowym.

## Funkcjonowanie seksualne

Kwestia funkcjonowania seksualnego jest z różnych powodów nazbyt często pomijana w procesie terapii depresji. To „pomijanie” zaczyna się już na etapie diagnozowania problemu, kiedy kwestie te nie są poruszane w wywiadzie. Tymczasem dysfunkcje seksualne stanowią integralny przejaw narastających zaburzeń depresyjnych, a także kluczową część rokowania i rehabilitacji. Utrzymujące się zaburzenia seksualne są prawdopodobnie ważnym przyczynkiem dla wyjaśnienia, dlaczego pomimo poprawy nie uzyskano pełnej, funkcjonalnej remisji. Wreszcie pomija się podstawowy fakt, że większość leków przeciwdepresyjnych pogarsza funkcjonowanie seksualne, prowadząc w szczególności do anorgazmii. Do nielicznych leków przeciwdepresyjnych działających korzystnie na funkcjonowanie seksualne należy trazodon. Korzystne efekty po trazodonie (poprawa erekcji, osiągnięcie orgazmu) są prawdopodobnie związane z blokadą receptorów  $\alpha_1$  i 5HT<sub>2C</sub>.

### Przypadek 2.

Mężczyzna, lat 62, wykonujący wolny zawód, od ok. 4 lat przeżywał stany dystymiczne. Dramatycznie obniżyła się jego samoocena zawodowa, nie wierzył we własne możliwości. Ponieważ pacjent musiał występować publicznie, przysparzało mu to wielu „antycypowanych” obaw i trudności. Dodatkowym źródłem stresu był nowy związek, w którym niedawno pacjentowi urodził się syn. Mężczyzna miał poczucie, że nie sprosta żadnemu z zadań, że „życie go przerasta”.

Korzystał z pomocy różnych lekarzy; początkowo zdiagnozowano u niego fobię społeczną, a następnie dystymię. Zalecono leczenie escitalopramem, nie uzyskano jednak znaczącej poprawy. Przeciwnie, narastały niepokój i bezsenność. Chory nie potrafił się skoncentrować ani w pracy, ani w domu, co jeszcze bardziej nasilało jego niewiarę we własne możliwości. Przeświadczenia te się utrwały. Chory uciekał od obowiązków. Dla „relaksu” zaczął spożywać wino, pomimo farmakoterapii. Zmieniono leczenie na wenlafaksynę. Łącznie escitalopram i wenlafaksynę pacjent przyjmował ok. 4 miesięcy. Niemal zupełnie zaprzestał współżycia z partnerką ze względu na anorgazmię. Było to dla niego krępujące i depresyjne. Już w przeszłości występowały u niego podobne stany, także przebiegające z obniżeniem nastroju i zaprzestaniem współżycia.

U pacjenta rozpoznano hipercholesterolemię i nadciśnienie. Z tego powodu przyjmował on systematycznie od kilku lat statyny i leki obniżające ciśnienie tętnicze. Także w okresie obecnego leczenia wenlafaksyną pojawiły się wzrosty ciśnienia tętniczego.

U pacjenta zmieniono leczenie, wycofano wenlafaksynę i wprowadzono trazodon CR. Zastosowano dawki dzienne, stopniowo je zwiększając: 75 mg, 150 mg i przez miesiąc 300 mg (z podziałem na 2 części – ranną i wieczorną). Uzyskano poprawę. Powrócono do dawki 150 mg. Chory zaczął skutecznie realizować zadania zawodowe i rodzinne. Podjął na nowo współżycie z partnerką. Powstrzymywał się od spożywania alkoholu.

## Trazodon w leczeniu depresji w podeszłym wieku

1 września 2016 r. uruchomiono w Polsce program bezpłatnych leków dla seniorów 75+. W jego ramach zaferowano również dostęp do 11 leków psychiatrycznych. Na tej liście znalazł się także trazodon [15]. Dostęp do leku umożliwia zlecenie/recepta od lekarza POZ. W praktyce obecność na tej liście jest wyrazem uznania dla skuteczności trazodonu, a równocześnie – zaufania do bezpie-

czeństwa jego stosowania w grupie bardzo wymagających pacjentów seniorów.

Trazodon był badany w warunkach podwójnie ślepej próby, w porównaniu ze wszystkimi podstawowymi klasami leków przeciwdepresyjnych (leki trójcykliczne, czterocykliczne, SSRI) stosowanymi u osób w podeszłym wieku; potwierdzono jego skuteczność i bezpieczeństwo [4, 7].

### Zastosowania pozarejestrowane trazodonu

Trazodon to lek o dużym potencjale klinicznym, działający wielokierunkowo, stąd liczne badania nad jego alternatywnymi zastosowaniami:

- w pierwotnych zaburzeniach lękowych, w tym w lęku napadowym z agorafobią lub bez niej [16]
- w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych [17]
- w zespole stresu pourazowego [18]
- w zaburzeniach snu – koszmarach sennych [18]
- w bólach neuropatycznych w cukrzycy [19]
- w fibromialgii [20]
- w żarłoczności psychicznej (*bulimia nervosa*) [21]
- w leczeniu objawów negatywnych w schizofrenii [22]
- w benzodiazepinowych zespołach abstynencyjnych [23]
- w alkoholowych zespołach abstynencyjnych [24]
- w zaburzeniach erekcji [25].

Żadne z powyższych zastosowań nie ma charakteru oficjalnej rejestracji w Polsce.

### PODSUMOWANIE

Trazodon jest lekiem przeciwdepresyjnym o wszechstronnym potencjale terapeutycznym. Pozwala na długoterminowe, bezpieczne leczenie zaburzeń depresyjnych, zwłaszcza z towarzyszącymi zaburzeniami lękowymi, zaburzeniami snu i dysfunkcjami seksualnymi.

Chociaż związek między stresem i chorobami psychosomatycznymi nie jest automatyczny, aktualne koncepcje wskazują na największe zagrożenie ze strony uwarunkowań cywilizacyjnych jako współcześnie podstawowego czynnika kształtującego zaburzenia depresyjne. Te szczególne uwarunkowania cywilizacyjne znajdują odpowiedź terapeutyczną w postaci unikalnego profilu działań trazodonu, w tym w szczególności skutecznej terapii zaburzeń depresyjnych ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi, zaburzeniami rytmów dobowych, zaburzeniami snu oraz dysfunkcjami seksualnymi.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trazodonu przyczyniły się do umieszczenia go na liście leków dostępnych bezpłatnie dla grupy pacjentów senioralnych 75+.

### PIŚMIENNICTWO

1. Silvestrini B. Trazodone: from the mental pain to the "dys-stress" hypothesis of depression. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12(supl 1): 4-10.
2. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14: 536-546.
3. ChPL. Charakterystyka produktu leczniczego. 07.02.2012 [online: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Trittico\\_CR\\_tab\\_o\\_przed\\_uwaln\\_75\\_150.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Trittico_CR_tab_o_przed_uwaln_75_150.pdf)].
4. 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.
5. FDA. Food and Drug Administration [online: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022411s000Lb1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022411s000Lb1.pdf)].
6. Rettman KS, McClintock C. Hepatotoxicity after short-term trazodone therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35(12): 1559-1561.
7. Altamura AC, Mauri MC, Rudas N et al. 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.
8. Baldwin DS, Evans DL, Hirschfeld RM, Kasper S. Can we distinguish anxiety from depression? *Psychopharmacol Bull* 2002; 36(supl 2): 158-165.
9. Łoza B, Polikowska M. Zespół cywilizacyjny. Nowe rozpoznanie i nowe metody oddziaływań terapeutycznych. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2015; 7(3): 110-120.
10. Shigemoto Y, Fujii Y, Shinomiya K, Kamei C. Participation of histaminergic H1 and noradrenergic alpha 1 receptors in orexin A-induced wakefulness in rats. *Brain Res* 2004; 1023: 121-125.
11. Oberndorfer S, Saletu-Zychlarz G, Saletu B. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on objective and subjective sleep quality. *Neuropsychobiol* 2000; 42: 69-78.
12. Le Bon O. Contribution of sleep research to the development of new antidepressants. *Dialog Clin Neurosc* 2005; 7: 305-313.
13. Ware JC, Pittard JT. Increased deep sleep after trazodone use: a double blind placebo-controlled study in healthy adults. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 18-22.
14. Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A. Polypharmacy In Psychiatry: A Review. *Mens Sana Monogr* 2013; 11(1): 82-99.
15. Plaskota A. Leki psychiatryczne dla seniorów 75+ w Polsce. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2016; 9(3): 90-94.
16. Mavissakalian M, Perel J, Bowler K, Dealy R. Trazodone in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987; 144(6): 785-787.
17. Prasad A. Efficacy of trazodone as an anti-obsessional agent. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22(2): 347-348.
18. 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.
19. Rickels K, Downing R, Schweizer E. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(11): 884-895.
20. Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez C, Molina-Barea R et al. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: An open-label, 12-week study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010; 11: 204.
21. Pope HG, Keck PE, McElroy SL, Hudson JI. A placebo-controlled study of trazodone in bulimia nervosa. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9(4): 254-259.

22. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010; 197(3): 174-179.
23. Weisler RH, Johnston JA, Linberry CG et al. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14(3): 170-179.
24. Le Bon O, Murphy JR, Staner L et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(4): 377-383.
25. Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Wilt TJ. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU International* 2003; 92(4): 441-446.

**Adres do korespondencji:**

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

02-495 Warszawa, ul. Sosnkowskiego 18