

A trazodon multifunkcionális hatásmechanizmusa és klinikai alkalmazása

FRECSKA EDE

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Pszichiátriai Tanszék

A trazodon egy olyan szerotonin (5-HT₂) antagonistá és reuptake gátló hatású antidepresszáns, amely sajátos receptor profilja alapján multifunkcionális pszichofarmakonnak számít. Legáltalánosabban elfogadott a depresszió kezelésére, dokumentáltan bevált időskori depresszióban, de elterjedten alkalmazzák benzodiazepinek vagy benzodiazepin-szerű altatók helyettesítésére a depresszió kezelésekor tapasztalt anxiolitikus és hipnotikus hatása alapján. Irodalmi adatok támogatják használatát generalizált szorongás, agított állapotok, krónikus fájdalom kezelésében és az alkohol- vagy benzodiazepin-függő betegek feszültségének csökkentésében is. Biztonságosság szempontjából a trazodon összemérhető a legtöbb modern antidepresszánsal. Kiemelendő súlyneutrális és a szexuális funkciót támogató hatása. A trazodon bevezetése a magyar piacra jó eséllyel csökkentheti a benzodiazepinek túlzott használatát a szorongásos-depresszív állapotok kezelésekor.

Kulcsszavak: alkoholizmus, alvászavar, benzodiazepin-függőség, depresszió, szorongás

Szerkezete alapján a trazodon egy olyan, a triazolo-piridin csoportba tartozó antidepresszáns, amely – mind kémiai, mind farmakológiai – jelentősen különbözik a jelenleg piacon levő hangulatjavító szerektől. A trazodont Olaszországban fejlesztették ki az Angelini Kutató Laboratóriumban az 1960-as évek végén (Silvestrini és mtsai 1968) és tulajdonságai alapján atípusos, összetett hatású antidepresszánsnak számít.

Bevezetésének idejét tekintve a trazodon nem tekinthető modern antidepresszánsnak, azonban újabban felderített farmakológiai tulajdonságai és az irányában mutatott változatlan érdeklődés alapján mégis az antidepresszánsok „korszerű” csoportjába sorolható. Negyven évvel ezelőtti felfedezésének érdekessége az volt, hogy Silvestrini munkacsoportja a depresszió ún. mentális fájdalom hipotézise alapján közelített egy új antidepresszáns kifejlesztéséhez (Silvestrini 1986). Feltételezték, hogy a depresszió mint mentális fájdalom alapmechanizmusaiban hasonló a fizikai fájdalomhoz, tehát egy olyan farmakon, amely a fájdalomküszöböt emeli – így a trazodon – antidepresszív hatású lehet. Habár koncepciójuk ma már nem tekinthető járható útnak a gyógyszerfejlesztésben, munkájuk gyümölcse egy sikeres antidepresszáns lett, amely kétszeresen előzte meg korát. Ugyanis – bár

bevezetések nem tudtak erről – a trazodon antidepresszív hatása a szerotonin reuptake gátláson alapul és szerotonin receptor agonista/antagonista hatásaival a mai többszörös támadáspontú antidepresszánsok előfutárának is tekinthető. Modellként szolgált több újabb antidepresszív hatású molekula kifejlesztéséhez. Ezek közül a nefazodon nem tudta felülmúlni az alapmolekulát, és hepatotoxikus hatása miatt visszavonták mind az európai, mind az USA piacról, a lubazodon csak a fázis II-es vizsgálatokig jutott el, a legújabb jelölt, a vilazodon pedig a III. fázisnál tart, ám receptor profilja szűkebb a trazodonéhoz képest.

FARMAKODINÁMIÁS TULAJDONSÁGOK

A trazodon farmakológailag a szerotonin (5-HT₂) antagonistá és reuptake gátló (SARI) osztályba tartozik. Farmakológiai tulajdonságai közül a szerotonin receptoron kifejtett hatás dominál a reuptake-gátló effektussal szemben. Antagonistaként viselkedik a 5-HT_{2A} (K_i=13 nM/l) receptoron és a buspironhoz hasonlóan parciális agonista a 5-HT_{1A} (K_d=78 nM/l) kötőhelyeken. Jelentős még alfa₁-adrenerg receptor blokkoló hatása (K_i=39 nM/l) is. A fentieknél kisebb affinitással kötődik a 5-HT_{2C} receptorokhoz

($K_i=192$ nM/l) és az alfa2-adrenerg receptorokhoz ($K_i=405$ nM). Szerotonin reuptake inhibíciós potenciálja ($K_i=189$ nM/l) jóval alatta marad a fluoxetinének ($K_i=12$ nM/l) (Cusack és mtsai 1994, Richelson 1994, Tatsumi és mtsai 1997). A szerotonin receptorokon kifejtett hatása alapján multifunkcionális antidepresszánsnak is tekintik (Stahl 2009).

A receptorokon kifejtett hatások eltérő potenciálja miatt multifunkcionális jellege dózisfüggő. Alacsony dózisokban csak a legpotensebb kötési tulajdonságai érvényesülnek, magasabb dózisban kezdenek érvényesülni azok a hatások, amelyek a kisebb affinitású kötőhelyeken mutatkoznak meg. Az 50 mg-os dózisértékekhez közel a trazodon teljesen szaturálja az 5-HT_{2A} receptorokat, nagy részben blokkolja az alfa1-adrenerg kötőhelyeket, és csak a fele részét köti a hisztamin1 és szerotonin reuptake helyeknek. Ennyi elég a szedatohipnotikus effektushoz. Az antidepresszív hatás eléréséhez, a szerotonin transzporter teljes szaturálásához legalább 150-300 mg-os napi adag szükséges. A trazodon 5-HT_{2C} antagonistá hatásként hasonló a mirtazapinhoz, számos triciklusos antidepresszánséhoz és a legújabb szerhez, az agomelatinhoz is. A dopamin és noradrenalin transzporterekre kifejtett hatása annyira elenyésző, hogy nincs klinikai jelentősége. A trazodon közvetlen mellékhatásaiért többnyire az alfa1-adrenerg receptor antagonizmus felelős. Közvetett mellékhatások tulajdoníthatók aktív metabolitjának (lásd lent).

A trazodon és a szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI-ok) közötti különbség: Jelenleg a szerotonin receptoroknak több mint 14 altípusa ismert (Stahl 2008) és a SSRI-ok elméletileg hatást gyakorolhatnak mindegyikre, ugyanakkor egyre több vizsgálat utal arra, hogy a 5-HT_{1A} receptoron kifejtett hatásuk felel a terápiás (antidepresszív és szorongáscsökkentő) hatásért (Savitz és mtsai 2009). A többi szerotonin receptoron kifejtett agonista hatás inkább a SSRI-ok mellékhatásáért felelős. Például: a 5-HT_{2A} receptorok stimulációja a szorongást fokozza, blokkolása ellenben a terápiás hatást segíti (Celada és mtsai 2004). Szerencsés esetben a 5-HT_{2A} és 5-HT_{2C} receptorok deszenzitizálódnak, és a mellékhatások ezzel párhuzamban csökkennek. A trazodon esetében nincs erre szükség a beépített 5-HT_{2A} és 5-HT_{2C} antagonistá hatás miatt. Tehát trazodon alkalmazásakor az antidepresszív dózistartományban jelentkező szerotonin reuptake gátló hatás nem jár együtt súlygyarapodással, szexuális diszfunkcióval vagy feszültségfokozódással. A klinikai gyakorlat már hosszú ideje azt mutatja, hogy a SSRI-ok mellékhatásait csökkenti trazodonnal való kombinálásuk.

FARMAKOKINETIKAI TULAJDONSÁGOK

A trazodon könnyen felszívódik a gyomor-bél-rendszerből, és a maximális plazma-szintet kb. egy óra múlva éri el (a retard formulánál ez 3-4 óra), felezési ideje pedig 5-9 óra (Catanese és Lisciani 1970, Monteleone és Delrio 1993). A trazodon 89-95%-ban kötődik a vérplazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz. A májban hidrolízissal és oxidatív reakciókkal metabolizálódik (Garattini 1974) és a metabolitok 95%-a a vizelettel távozik. Aktív metabolitja a metakloro-fenil-piperazin (mCPP). A CYP3A4 citokróm izoenzim által a trazodon 20%-a konvertálódik mCPP-vé (Rotzinger és mtsai 1998), amelynek felezési ideje hosszabb a trazodonénál (Caccia és mtsai 1981). Az mCPP agonistaként működik ott, ahol a trazodon antagonistá hatású, azaz az 5-HT_{2A} és az 5-HT_{2C} receptorokon. Ennek a szerotonin receptorokon potens metabolitnak a hatása tovább bonyolítja a trazodon multifunkcionális jellegét (Conn és Saunders-Bush 1987, Marek és mtsai 1992). A gyógyszer és farmakológiailag aktív metabolitjának kölcsönhatása azonban időben változó: az mCPP-nek a szerotonin receptorokon kifejtett agonista hatása csak órákkal a tablettá bevétele után érvényesülhet, amikor a trazodon vérszintje csökkenőben van. Klinikailag ez sajátos „másnaposság” eredményezhet nagy esti trazodon adagokat követően. Dohányzás csökkentheti a trazodon plazmaszintjét, ami a CYP1A2 izoenzim részvételére is utal a metabolizmusban (Ishida és mtsai 1995).

A TRAZODON HATÉKONYSÁGA

A trazodon az 1980-as években az USA-ban a leggyakrabban felírt antidepresszánsá vált, nem utolsósorban jó tolerabilitásának és hipnotikus hatásának köszönhetően (Burke és Preskorn 1995). Az irodalmi adatok alapján bevált időskori depresszió terápiájában (Gershon 1984), SSRI-indukálta inszomnia (Nierenberg és mtsai 1994), alvási apnea (Salazar-Grueso 1988), valamint benzodiazepin-függőség (Anseau és De Roeck 1993, Liebowitz és El-Mallakh 1989) kezelésében is. Klinikailag alkalmazták még krónikus benzodiazepin-terápia helyettesítésére (Rickels és mtsai 1999), agitált, agresszív, demens betegek szedálására (Sultzer és mtsai 1997), erekciós zavarban (Fink és mtsai 2003), alkoholizmusban (Janiri és mtsai 1998) és krónikus fájdalomban (Ventafridda és mtsai 1988).

Mindmáig a trazodon használatának fő indikációja a major – elsősorban az unipoláris – depresszió kezelése. Erre a célra a terápiás dózisok a 150-600 mg-ig

terjedő tartományba esnek. Legutóbb több placebo kontrollált és összehasonlító vizsgálat eredménye is megjelent, amelyek a fenti dózistartományban alkalmazták a trazodon elhúzódo felszívódású, retard formáját unipoláris depresszióban. Sheehan és mtsai (2009) kettősvak, placebo kontrollált vizsgálatban igazolták 150-375 mg trazodon retard hatását az említett zavarban. Kasper és mtsai (2005) 20-40 mg paroxetin, Munizza és mtsai (2006) pedig 50-100 mg szertralin hatását hasonlították össze 150-450 mg trazodon retard készítményével. A remisszió globális mértékét illetően egyikük sem talált különbséget a komparátor szerhez képest, viszont a trazodon mindkét vizsgálatban hatásosabbnak bizonyult a Hamilton depressziós skála alvás-faktorának csökkentésében. A mellékhatások enyhék voltak és gyakoriságuk összemérhető volt az SSRI-ével, mindössze jellegük különbözött: a trazodonnál főként központi idegrendszeri, az SSRI szereknél pedig gyomor-bélrendszeri mellékhatások domináltak. Mindkét közlemény következtetése az volt, hogy a trazodon előnyös a prominens alvászavarral társuló depresszió kezelésében.

A trazodon növeli a teljes alvásidőt úgy, hogy redukálja az éjszakai ébredéseket és csökkenti a REM mennyiségét. Mintegy dolgozik a REM-nyomás ellen, amely a depresszió tipikus velejárója. A triciklusos antidepresszánsoktól eltérően a trazodon nem rövidíti le az alvás pihentető hatású negyedik fázisát, így kedvező – és a benzodiazepinekétől eltérő – szedatohipnotikus hatása miatt beválik a depresszió talaján kialakult inszomnia és a szorongásos depresszió kezelésében. Az alvásmintázatra kifejtett hatása alapján az inszomnia kezelésére alkalmazzák depresszió nélkül is (ún. *off-label* használat) különösen drog- és alkohol dependens esetekben, amikor a benzodiazepin vagy benzodiazepin-szerű altatóknak nagy az abúzus-kockázata. Bevált a poszt-traumás stressz zavar alvászavarának kezelésére is. A hipnotikus felhasználás tipikus adagja 25-től 150 mg-ig terjed. Demens betegek agitált állapotának kezelésére is használják 50-150 mg közötti dózisban. A generalizált szorongásos állapot feszültségének és aggályoskodásának csökkentésére is beválik 250 mg dózis felett. A trazodonnak erekciót erősítő hatása is van. Megnöveli az erekció turgiditását és idejét is 150-200 mg-os napi adagban. Alkalmazását erre a célra nagymértékben csökkentette a foszfodiészteráz-gátló szerek megjelenése.

A trazodon hipnotikumként való alkalmazása valószínűleg a legerjedtebb *off-label* használat a klinikai pszichofarmakológiában. „Számos kritika ellenére az *off-label* használat nem jelenti feltétlenül

azt, hogy egy hasonló alkalmazás minden esetben káros dolog (Stahl 2009, p 539)”. Jele lehet annak is, hogy a gyógyszer-forgalmazók nem váltak érdekeltté egy bizonyos piaci indikációban, bár a szakma esetleg igényt tartana rá. Nekünk, praktizáló pszichiátereknek nem szabad elfeledkeznünk arról (bármennyire is kényszerítve vagyunk az ellenkezőjére), hogy a medicina gyakorlásának a szakma közösségi standardjain, és nem pénzügyi vagy politikai szempontokon kell alapulnia (Stahl 2009, p 540). **Off-label használatot a gyógyszergyárak semmilyen módon sem promotálhatnak**, de erre hivatkozva nem lenne szabad olyan rendelkezéseket hozni, amelyek megkötik a gyakorló orvos kezét akkor, amikor egy gyógyszer használatát *evidence-based* adatok tömege támogatja. Ennek egy kiemelkedő példája a trazodon, mert ez az egyik legnépszerűbb hipnotikum az orvosperek hazájában, az USA-ban annak ellenére, hogy erre a célra nincs a gyártó cégtől illetve a Food and Drug Administration által ratifikált alkalmazási előírata. Bár a hosszútávú kontrollált vizsgálatok hiányosak, a farmakodinámiás hatás és a klinikai tapasztalat együttesen arra utal, hogy hipnotikus hatásához tolerancia, szomatikus dependencia nem alakul ki, a trazodonnak abúzus-potenciálja nincs.

Arra is mutatkozik tendencia, hogy helyettesíti nemcsak az első, hanem a második generációs antipszichotikumokat az agitációval járó organikus pszichoszindrómák kezelésében. Ismeretes, hogy amennyiben agitált viselkedéssel járó deliráns zavartság lép fel demenciában, a második generációs antipszichotikumok felírása az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által nem támogatott, sőt a gyári alkalmazási előíratban sem szerepel indikációként. Minthogy a demencia komorbiditása depresszióval jelentős, ezért számos időskori agitált állapot kezelése trazodonnal nem csak klinikailag lehet indokolt, hanem gyógyszerpolitikai szempontból is megoldható.

A TRAZODON TOLERÁBILITÁSA

Az erekcióra kifejtett hatása ritkán, 1:10 000-1:6 000 arányban priapizmushoz vezet, amikor is az erekció fájdalmas és 3 óránál tovább tart. Általában a kezelés első 4 hetében mutatkozik, de volt már példa arra, hogy a kezelés kezdete után másfél évvel jelentkezett. Bármilyen dózisonál bekövetkezhet; a pácienseket figyelmeztetni kell, hogy ha az erekció fájdalmas és 1 óránál tovább tart, akkor orvosi segítséghez kell folyamodniuk és a gyógyszer többé nem szedhető. A priapizmusnál jóval gyakoribb mellékhatás a túlzott szedáció, szédülés, ortosztatisz hipotónia,

fejfájás, hányinger és szájszárazság (Haria és mtsai 1994). Látászavar is felléphet utóképhatás formájában. Az ortosztatis hipotónia különösen akkor jelent kockázatot, ha éhgyomorra történt a bevitel vagy antihipertenzív szert szed a beteg. A trazodonnak nincs antikolinerg eredetű mellékhatása, tehát homályos látást, vizeletretenciót, konstipációt ritkán okoz. A legtöbb antidepresszántól eltérően nincs súlynövekedést okozó hatása. Ritkán beszámoltak aritmiás hatásáról szívbetegknél és ugyancsak ritkán neutropénia is előfordult. A trazodon indukálta epilepsziás görcsök kockázata alacsony. Máj- és vesebeteg esetében óvatos adagolást igényel, terhes és szoptató anyák számára kontraindikált.

A TRAZODON TÚLADAGOLÁSA

Túladagolás esetén jelentősen megnő a fent említett mellékhatások gyakorisága és súlyossága, jelentős hipotenzio, extrém mértékű szedáció és ataxia alakulhat ki. A trazodon intoxikációk java része szövődmény nélkül lezajlik. Túladagolás következtében beállt haláleset nagyon ritka (DeMeester és mtsai 2009). A trazodon túladagolásnak nincs specifikus antidotuma: a szimptomatikus és szupportív kezelés a követendő út. Mint minden más gyógyszer-túladagolás esetében, itt is a beteg gyors kórházi kezelése szükséges gynomormosással, amit esetleg forszírozott diurézis követ.

GYÓGYSZER-INTERAKCIÓK

Mint említettük, vérnyomáscsökkentő szerekkel együtt adagolva a trazodon hipotóniát okozhat. Bár hipertenzív krízisről nem számoltak be monoaminoxidáz inhibitor (MAOI) okozta alvászavar trazodon kezelésekor, de magas dózisban, antidepresszív adagban alkalmazva szerotonin reuptake gátló hatása szignifikánssá válik és interakcióba léphet a MAOI-kal, növelve a szerotonin szindróma kialakulásának valószínűségét. Karbamazepinnel interakcióba lép úgy, hogy annak vérszintje emelkedik, a trazodoné pedig csökken. Emelheti a digoxin és fenitoin vérszintjét, és csak óvatosan adható warfarinnal. A CYP3A4-t gátló gyógyszerek növelik a trazodon fő metabolitjának, az mCPP-nek a koncentrációját és így az mCPP-függő mellékhatások (szedáció, fejfájás, hányinger) kockázatát.

ADAGOLÁSI SZEMPONTOK

A konvencionális (gyors felszívódású) kiszérelés szokásos kezdőadagja 50 mg elalvás előtt, amely minden

harmadik nap újabb 50 mg-al emelhető. A kontrollált felszívódást biztosító, retard formula alacsonyabb plazmakoncentráció-kiugrásokat, „elsimultabb” vérszinteket biztosít, így a kezdő adag 75 mg lehet, ami a fenti ajánláshoz hasonlóan háromnaponta 75 mg-mal titrálható tovább. A terápiás dózistartomány napi 150-600 mg-ig terjed, ami a gyors felszívódású tablettá esetében a beteg toleranciájának megfelelően naponta osztott rendben két vagy három részre bontva adagolandó. A retard készítmény terápiás adagja napi egy alkalommal, lefekvés előtt szedhető be. Gyakori, hogy a 300 mg-os dózis elérése után a terapeuta kivár a további dóziszemelésig. Időseknél a maximálisan tolerált adag 300-400 mg naponta, a fiatalok jobban tolerálják a magasabb, 600 mg-os adagokat.

KÖVETKEZTETÉSEK

A trazodon nem csak egy sajátos antidepresszáns csoporthoz, a SARI-khoz tartozó farmakon, hanem még csoportján belül is különleges helyet foglal el – optimális receptorspektrumon keresztül érvényesülő – multifunkcionális hatásának köszönhetően. A pszichofarmakológiában szemléleti elmozdulás figyelhető meg a korábbi „tisza”, éles receptor-profilú molekulák preferálásától a hatásmechanizmusaikban komplexebb szerek felé. Ebből a szempontból mutatkozik némi analógia az antipszichotikus klopazinnal, amely terápiás sikerét szintén összetett receptor profiljának köszönhetette és annak révén vált követendő gyógyszerfejlesztési modellé.

Hatékonyság és biztonságosság szempontjából a trazodon egy szinten áll a SSRI-okkal az unipoláris depresszió kezelésében. Erre a klinikai javallatra hatásos napi adagja 150-600 mg. Az alkalmazási előirat a 300 mg-on felüli napi adagok beállítását fekvőbetegekre korlátozza. Magyarországon az elhúzódó felszívódású retard tablettát forgalmazzák 75 és 150 mg-os kiszérelésben. A SSRI-ok bevezetése előtt a trazodon több országban is dominálta a piacot. Elterjedését pontosan az korlátozta, ami előnyt jelent a szorongásos depresszió kezelésében: ugyanis a páciensek egy része nem tolerálta napközben a trazodon szedatív hatását, így át kellett adnia vezető helyét a fluoxetinnek. Átmeneti piaci visszaesés után felírása ismét növekedésnek indult a SSRI-ok okozta alvász- és szexuális zavarok kezelésére. Ott, ahol már elfogadott és jól ismert volt a trazodon, a gyakorló orvosok elkezdték vele kombinálni a SSRI-típusú antidepresszánsokat, és ez a praxis elég reziliensnek bizonyul. A kombináció egyik racionális oka a SSRI-k mellékhatásának várható csökkenése a 5-HT₂ receptor blokáddal, a másik

pedig az antidepresszív hatás augmentálása. Ugyanis 150 mg-os dózis fölött a trazodon fokozza a 5-HT_{1A} receptor génextpresszióját és adenil cikláz választ (Subhash és mtsai 2002), és ez a receptor – mint említettük – lényeges szerepet tölt be az antidepresszív hatás kialakulásában.

Magyarországon a benzodiazepin nyugtatók felírása sokkal liberálisabb sok más országhoz képest. A benzodiazepinek abúzus potenciálja vitathatatlanul jelentős (Griffiths és Johnson 2005), így helyettesítésük hozzászokást nem okozó szerrel – esetenként – klinikailag indokolt lehet. Depresszió hiányában a trazodon ilyen irányú felhasználása *off-label*-nek számít, viszont az alvászavarral komplikált depressziós állapot kezelésében használata nemcsak evidence based, hanem a forgalmazó által is elfogadott.

Nyilatkozat. Az elvégzett munkáért a szerző anyagi támogatást kapott a CSC Pharmaceuticals Hungary Kereskedelmi Kft-től. A publikáció tartalma nem szükségszerűen tükrözi a Szerkesztőbizottság álláspontját és nem jelent támogatást a márkanevek, kereskedelmi termékek vagy szervezetek nevének említése.

Levezézési cím: Dr. Frecska Ede, Pszichiátriai Tanszék, Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail: efrecska@hotmail.com

IRODALOM

1. Anseau, M. and DeRoek, J. (1993). Trazodone in benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry* 54:189-191.
2. Burke, M.J. and Preskorn, S.H. (1995). Short-term treatment of mood disorders with standard antidepressants. In Bloom, F.E. and Kupfer, D.J. (eds): *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press, pp 1053-1065.
3. Caccia, S., Ballabio, M., Samanin, R., Zanini, M.G. and Garattini, S. (1981). m-Chlorophenyl-piperazine, a central 5-hydroxytryptamine agonist, is a metabolite of trazodone. *J Pharm Pharmacol* 33:477-478.
4. Catanese, B. and Lisciani, R. (1970). Investigations on the absorption and distribution of trazodone or AF1161 in rats, dogs and humans. *Boll Chim Farm* 109:369-373.
5. Celada, P., Puig, M., Amargós-Bosch, M., Adell, A. and Artigas, F. (2004). The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci* 29:252-265.
6. Conn, P.J. and Sanders-Bush, E. (1987). Relative efficacies of piperazines at the phosphoinositide hydrolysis-linked serotonergic (5-HT₂ and 5-HT_{1c}) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 242:552-557.
7. Cusack, B., Nelson, A. and Richelson, E. (1994). Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl)* 114:559-565.
8. DeMeester, A., Carbutti, G., Gabriel, L. and Jacques, J.M. (2001). Fatal overdose with trazodone: case report and literature review. *Acta Clin Belg* 56:258-261.
9. Fink, H.A., MacDonald, R., Rutks, I.R. and Wilt TJ. (2003). Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 92:441-446.
10. Garattini, S. (1974). Biochemical studies with trazodone: a new psychoactive drug. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 9:29-46.
11. Gershon, S. (1984). Comparative side effect profiles of trazodone and imipramine: special reference to the geriatric population. *Psychopathology* 17(suppl 2):39-50.
12. Griffiths, R.R. and Johnson, M.W. (2005). Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry* 66(suppl 9):31-41.
13. Haria, M., Fitton, A. and McTavish, D. (1994). Trazodone: a review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging* 4:331-355.
14. Ishida, M., Otani, K., Kaneko, S., Ohkubo, T., Osanai, T., Yasui, N., Mihara, K., Higuchi, H. and Sugawara, K. (1995). Effects of various factors on steady state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Int Clin Psychopharmacol* 10:143-146.
15. Janiri, L., Hadjichristos, A., Buonanno, A., Rago, R., Mannelli, P. and DeRisio, S. (1998). Adjuvant trazodone in the treatment of alcoholism: an open study. *Alcohol Alcohol* 33:362-365.
16. Kasper, S., Olivieri, L., Di Loreto, G. and Dionisio, P. (2005). 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* 21:1139-1146.
17. Liebowitz, N.R. and El-Mallakh, R.S. (1989). Trazodone for the treatment of anxiety symptoms in substance abusers. *J Clin Psychopharmacol* 9:449-451.
18. Marek, G.J., McDougle, C.J., Price, L.H. and Seiden, L.S. (1992). A comparison of trazodone and fluoxetine: implications for a serotonergic mechanism of antidepressant action. *Psychopharmacology (Berl)* 109:2-11.
19. Monteleone, P. and Delrio, G. (1993). Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a controlled-release formulation of trazodone versus the conventional formulation in healthy volunteers. *Ital J Neurol Sci* 14:443-449.
20. Munizza, C., Olivieri, L., Di Loreto, G. and Dionisio, P. (2006). A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 22:1703-1713.
21. Nierenberg, A.A., Adler, L.A., Peselow, E., Zornberg, G. and Rosenthal, M. (1994). Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry* 151:1069-1072.
22. Richelson, E. (1994). Pharmacology of antidepressants: characteristics of the ideal drug. *Mayo Clin Proc* 69:1069-1081.
23. Rickels, K., Schweizer, E., Garcia Espana, F., Case, G., DeMartini, N. and Greenblatt, D. (1999). Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology (Berl)* 141:1-5.
24. Rotzinger, S., Fang, J. and Baker, G.B. (1998). Trazodone is metabolized to m-chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources. *Drug Metab Dispos* 26:572-575.
25. Salazar-Gruoso, E.F., Rosenberg, R.S. and Roos, R.P. (1988). Sleep apnea in olivopontocerebellar degeneration: treatment with trazodone. *Ann Neurol* 23:399-401.
26. Savitz, J., Lucki, I. and Drevets, W.C. (2009). 5-HT_{1A} receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol* 88:17-31.
27. Sheehan, D.V., Croft, H.A., Gossen, E.R., Levitt, R.J., Brullé, C., Bouchard, S. and Rozova, A. (2009). Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry (Edmont)* 6:20-33.
28. Silvestrini, B., Cioli, V., Burberi, S. and Catanese, B. (1968).

- Pharmacological properties of AF 1161, a new psychotropic drug. *Int J Neuropharmacol* 7:587-599.
29. Silvestrini, B. (1986). Trazodone and the mental pain hypothesis of depression. *Neuropsychobiology* 15(suppl 1):2-9.
 30. Stahl, S.M. (2008). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. New York, Cambridge University Press.
 31. Stahl, S.M. (2009). Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 14:536-546.
 32. Subhash, M.N., Srinivas B.N. and Vinod, K.Y. (2002). Alterations in 5-HT_{1A} receptors and adenylyl cyclase response by trazodone in regions of rat brain. *Life Sci* 71:1559-1567.
 33. Sultzer, D.L., Gray, K.F., Gunay, I., Berisford, M.A. and Mahler, M.E. (1997). A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 5:60-69.
 34. Tatsumi, M., Groshan, K., Blakely, R.D. and Richelson, E. (1997). Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 340:249-258.
 35. Ventafridda, V., Caraceni, A., Saita, L., Bonezzi, C., DeConno, F., Guarise, G., Ramella, G., Silvani, V., Tamburini, M. and Toscani, F. (1988). Trazodone for deafferentation pain: comparison with amitriptyline. *Psychopharmacology (Berl)* 95(suppl):S44-S49.

Trazodone – Its multifunctional mechanism of action and clinical use

Trazodone is an antidepressant of the serotonin (5-HT₂) antagonist and reuptake inhibitor class, and has been considered to act as a multifunctional drug. It is generally approved for the treatment of major depression, its efficacy is well-documented in elderly patients, and it has been widely used for replacement of benzodiazepines or benzodiazepine-type sleeping drugs due to its anxiolytic efficacy and sleep normalizing effect in depression. Trazodone was further found to be clinically useful in generalized anxiety disorder, agitation of patients with dementia and organic disorders, chronic pain disorders, alcohol and benzodiazepine dependence. Tolerability of trazodone is comparable to the novel antidepressants. It is weight neutral and does not decrease sexual function. The introduction of trazodone to the Hungarian market may decrease the widespread use of benzodiazepines in antidepressive treatment.

Keywords: alcohol dependence, anxiety, benzodiazepine dependence, depression, insomnia