

Využití trazodonu v praxi praktického lékaře

MUDr. Juraj Tkáč

Poliklinika Dům zdraví, Ambulance ADIKTA, s. r. o., Jihlava

Depresivní a úzkostné poruchy představují významnou zátěž pro primární péči, přičemž poptávka po účinné a dobře tolerované léčbě stále roste. Souhrnný článek shrnuje současné poznatky o trazodonu – multifunkčním antidepresivu ze skupiny SARI, které kombinuje inhibici zpětného vychytávání serotoninu s antagonismem receptoru 5 HT_{2A}. Přehled se zaměřuje na farmakodynamiku a farmakokinetiku léčiva, jeho antidepresivní, anxiolytické a sedativní vlastnosti i potenciální neuroprotektivní účinky. Klinická data dokládají srovnatelnou účinnost s SSRI/SNRI v léčbě velké depresivní poruchy a prokazují přínos u generalizované úzkostné poruchy, insomnie a chronické neuropatické bolesti. Nízké dávky (25–100 mg) se využívají ke zlepšení spánku, zatímco antidepresivní účinek vyžaduje titraci na 150–300 mg denně. Díky relativně příznivému profilu sexuálních nežádoucích účinků a nízké anticholinergní aktivitě je trazodon vhodný i pro starší polymorbidní pacienty. Článek diskutuje praktické aspekty preskripce v ordinaci praktického lékaře, možnosti kombinace s dalšími psychofarmaky a upozorňuje na klíčová bezpečnostní rizika, zejména ortostatickou hypotenzi, prodloužení QT intervalu a vzácný priapismus. Správná volba dávky, postupná titrace a edukace pacienta jsou nezbytné pro maximalizaci terapeutického přínosu a minimalizaci rizik této léčby.

Klíčová slova: trazodon, deprese, úzkostné poruchy, insomnie, praktický lékař, antidepresiva SARI.

The use of trazodone in GP practice

Depressive and anxiety disorders represent a significant burden on primary care, and demand for effective and well-tolerated treatments continues to grow. This article summarises current knowledge of trazodone, a multifunctional antidepressant from the SARI group that combines serotonin reuptake inhibition with HT_{2A} receptor 5 antagonism. This review focuses on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the drug, its antidepressant, anxiolytic, and sedative properties as well as its potential neuroprotective effects. Clinical data demonstrate comparable efficacy to SSRI/SNRIs in the treatment of major depressive disorder and demonstrate benefit in generalized anxiety disorder, insomnia, and chronic neuropathic pain. Low doses (25-100 mg) are used to improve sleep, while the antidepressant effect requires titration to 150-300 mg daily. The relatively favourable sexual side effect profile and low anticholinergic activity make trazodone suitable for elderly polymorbid patients. The article discusses the practicalities of prescribing in the general practitioner's office and options for combination with other psychopharmaceuticals. It also highlights key safety risks, particularly orthostatic hypotension, QT interval prolongation, and rare priapism. Proper dose selection, gradual titration, and patient education are essential to maximize the therapeutic benefit and minimize the risks of this treatment.

Key words: trazodone, depression, anxiety disorders, insomnia, general practitioner, SARI antidepressants.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Med. Praxi.* 2025;22(2):94-97
<https://doi.org/10.36290/med.2025.017>
Článek přijat redakcí: 27. 1. 2025
Článek přijat k tisku: 18. 3. 2025

MUDr. Juraj Tkáč
ambulance@at-ambulance.cz

Úvod

Depresivní a úzkostné poruchy patří k nejčastějším duševním onemocněním, se kterými se setkávají praktičtí lékaři. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) trpí depresí více než 264 milionů lidí na celém světě a odhaduje se, že do roku 2030 bude deprese jednou z hlavních příčin nemocnosti (1). Rostoucí prevalence těchto onemocnění vytváří tlak na potřebu účinné, dobře tolerované a snadno dostupné léčby v rámci primární péče.

Trazodon je antidepresivum ze skupiny SARI (serotonin antagonist and reuptake inhibitor), které kombinuje inhibici zpětného vychytávání serotoninu s antagonismem 5-HT₂ receptorů (2). Tento odlišný mechanismus účinku odlišuje trazodon od běžně používaných SSRI a nabízí výhody zejména pro pacienty s komorbidní insomnií a úzkostí (3, 4). V praxi je trazodon využíván nejen pro léčbu deprese, ale také u pacientů s nespavostí, úzkostnými poruchami, některými formami chronické bolesti (zejména neuropatické) a dokonce i v rámci doplňkové terapie neurodegenerativních onemocnění (5).

Cílem tohoto článku je poskytnout komplexní přehled o mechanismech účinku trazodonu, jeho klinické účinnosti, bezpečnostním profilu a možnostech využití v praxi praktického lékaře se zaměřením na léčbu deprese, úzkostí, poruch spánku a souvisejících komorbidit.

Mechanismus účinku a farmakologické vlastnosti

Z hlediska neurobiologie deprese je klíčovým prvkem serotonergní neurotransmise. Většina tradičních antidepresiv (např. SSRI) působí především inhibicí zpětného vychytávání serotoninu, čímž zvyšují jeho koncentraci v synaptické štěrbině.

Trazodon působí jako silný antagonist serotoninových (5-HT) receptorů 5-HT_{2A} a vykazuje střední afinitu k receptorům 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} a 5-HT₇, přičemž pro první z nich působí jako slabý agonista a pro následující dva receptory jako slabý antagonist. Rovněž vykazuje střední afinitu k serotoninovému transportéru SERT. Dále bylo prokázáno, že se trazodon váže s vysokou afinitou na adrenergní receptory, kde působí blokadou α 1-adreno-

ceptorů a mírnou antagonizací α 2-adrenoceptorů. Na druhé straně má trazodon velmi nízkou afinitu k acetylcholin muskarinovým, dopaminergním nebo GABA/benzodiazepinovým receptorům, zatímco o afinitě trazodonu k H1-histaminovým receptorům nepanuje úplná shoda (6).

Trazodon lze vzhledem k jeho farmakologické aktivitě závislé na dávce definovat jako multifunkční léčivo. Různé klinické studie naznačují, že nízké dávky trazodonu (tj. 30–50 mg denně) mohou být užitečné pro kontrolu nespavosti, pravděpodobně díky antagonismu 5-HT_{2A/2C} a α 1, který zajišťuje hypnotický účinek. Při užívání vhodných antidepresivních dávek (např. od 100–150 mg denně až do 300 mg denně) je trazodon schopen působit dalšími farmakologickými účinky, jako je blokáda SERT. Tato vrstevnatá reakce umožňuje plnou antidepresivní účinnost s komplexní směsí farmakologických funkcí díky současné inhibici serotoninových (5-HT) transportérů (SERT) a receptorů 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} a 5-HT₇ spolu s částečným agonismem receptorů 5-HT_{1A}. Kombinace těchto cest umožňuje antidepresivní účinek trazodonu. Vzhledem k farmakokinetickému profilu trazodonu, a zejména variabilitě plazmatické koncentrace, by se k dosažení terapeuticky účinných hladin pro zvládnutí epizod velké depresivní poruchy měl trazodon podávat v cílové dávce 300 mg/den (7).

Mezi další potenciálně významné mechanismy účinku patří modulace tzv. unfolded protein response (UPR) dráhy, spojované s procesy neurodegenerace (5). Trazodon tak může vykazovat i neuroprotektivní vlastnosti, což jej částečně odlišuje od klasických antidepresiv (8).

V současné době jsou k dispozici 2 formy: AC forma s řízeným uvolňováním a druhá forma PROLONG s prodlouženým uvolňováním (9).

Klinická účinnost v léčbě deprese a úzkostných poruch

Velká depresivní porucha. Rando-

midizované kontrolované studie a metaanalýzy ukazují, že trazodon má srovnatelnou antidepresivní účinnost s SSRI a SNRI (10, 11). Při vyšších dávkách (běžně 150–300 mg/den) se u mnoha pacientů dosahuje obdobného an-

tidepresivního efektu jako u jiných moderních antidepresiv, často však s menším výskytem sexuálních dysfunkcí (12).
Úzkostné poruchy. Trazodon může být prospěšný i v terapii úzkostných poruch, zejména generalizované úzkostné poruchy či posttraumatické stresové poruchy, kde kromě antidepresivního účinku působí anxiolyticky (13). Výhodou je i relativně nízké riziko nárůstu úzkosti při zahájení léčby ve srovnání s některými jinými antidepresivy (14).

Farmakorezistentní deprese. Při nedostatečné odpovědi na standardní léčbu lze trazodon využít v augmentační strategii spolu s jinými antidepresivy nebo stabilizátory nálady (15, 16). Jeho multimodální účinek může pomoci zlepšit spánek, snížit úzkost a posílit antidepresivní efekt u pacientů, kteří nedostatečně reagují na dosavadní farmakoterapii (11).

Vliv trazodonu na spánek a neuroprotektivní účinky

Zlepšení spánku. Jednou z nejčastějších indikací pro trazodon je jeho sedativní účinek, který je dán blokadou 5-HT_{2A} receptorů a částečně i α 1-adrenergních receptorů (4). Studie ukazují, že trazodon dokáže zlepšit kvalitu spánku, prodloužit fázi spánku s pomalými vlnami (SWS) a zmírnit noční probouzení (3, 17). U pacientů s komorbidní depresí a insomnií je tak považován za vhodnou volbu zejména tehdy, pokud nedošlo k dostatečnému zlepšení spánku při léčbě jinými antidepresivy.

Neuroprotektivní vlastnosti. Novější výzkumy naznačují, že trazodon může ovlivňovat UPR dráhu (5) a v experimentálních modelech snižovat neurodegenerativní poškození (8). Tyto poznatky otevírají prostor pro potenciální využití trazodonu u pacientů se současnou poruchou nálady a neurodegenerativním onemocněním (např. Alzheimerova choroba), přestože jsou k potvrzení účinnosti v této oblasti zapotřebí další klinické studie.

Praktické využití v ordinaci praktického lékaře

Indikace a výběr pacientů. V rámci primární péče se trazodon doporučuje pacientům, kteří netolerují jiná antidepresiva nebo u nichž převažují symptomy jako nespavost, úzkost a agitovanost. Je rovněž vhodnou vol-

bou u starších pacientů, jelikož má nižší anticholinergní aktivitu než tricyklická antidepresiva (TCA) (18). Pro praxi praktického lékaře je cenné, že trazodon lze použít i v nízkých dávkách zejména k navození spánku (25–100 mg na noc), případně v rámci augmentace již zavedené antidepresivní léčby (10).

Nespavost a úzkost. Mezi nejčastější důvody, proč je trazodon předepisován praktickými lékaři, patří přetrvávající nespavost a úzkostné stavy. Nižší dávky (25–100 mg) mohou výrazně zlepšit spánek bez zásadního rizika vzniku závislosti, jež hrozí například při dlouhodobém užívání benzodiazepinů (19). Trazodon lze použít též u pacientů, kteří mají tendenci k častému probouzení ve druhé polovině noci, případně jako přechodné hypnotikum během snižování dávek jiných sedativ (např. benzodiazepinů). Z mé klinické praxe je dobrá zkušenost při potížích s usínáním podat formu AC a při probouzení formu Prolong. Osvědčila se i kombinace obou forem při poruchách spánku – 75 mg trazodon AC a současně 150 mg trazodon Prolong (vlastní praxe).

Komorbidní stavy. Deprese v ordinaci praktického lékaře je často spojena s dalšími komorbidity, jako jsou somatická onemocnění (diabetes, hypertenze, bolestivé stavy). Trazodon je možné využít i u pacientů se zvýšenou citlivostí k nežádoucím účinkům, neboť má relativně příznivý kardiovaskulární profil, pokud se pohybujeme v obvyklých dávkách (20). Přesto je zapotřebí opatrnosti u pacientů s rizikem prodloužení QT intervalu a ortostatické hypotenze (21, 22).

Dávkování a způsob podávání

Dávkování trazodonu je flexibilní a lze je upravovat podle potřeb a tolerability pacienta.

- **Antidepresivní dávky:** Obvyklá počáteční dávka je 150 mg denně (nejčastěji rozdělená do 1–2 dávek), kterou je možné postupně zvyšovat v týdenních intervalech o 50 mg až do dosažení terapeutického účinku nebo maximální doporučené dávky (obvykle 300–400 mg denně pro ambulantní pacienty; u hospitalizovaných lze krátkodobě až 600 mg) (9, 23).
- **Sedativní a anxiolytický efekt:** K navození spánku či snížení úzkosti postačují

často nižší dávky (25–100 mg), podávané zejména večer (3, 17). U starších osob nebo u pacientů se sníženou renální či jaterní funkcí se doporučuje začít na nižší dávce a titrovat pomaleji (23).

- **Prolongované formy:** V některých případech je možné využít i prolongované formy trazodonu, které zajišťují plynulejší uvolňování látky a mohou zlepšit kvalitu spánku u pacientů s časným nočním probouzením (24).

Při nasazení trazodonu v ordinaci praktického lékaře je důležité pacienta poučit o možnostech postupného zvyšování dávky o 25 mg za 3–4 dny a o nutnosti monitorovat případné nežádoucí účinky, zejména ortostatickou hypotenzi a nadměrnou sedaci (22).

Kombinace s jinými léčivými

Trazodon je často využíván v kombinaci s jinými psychofarmaky či analgetiky, přičemž je důležité sledovat možné lékové interakce:

■ Kombinace s SSRI/SNRI

V nízkých dávkách se trazodon přidává k SSRI nebo SNRI ke zlepšení spánku či zmírnění sexuálních dysfunkcí (12). Přesto je nutné mít na paměti riziko serotoninového syndromu, zejména pokud se užívají vyšší dávky obou přípravků (25).

■ Kombinace s benzodiazepiny

Trazodon může doplnit krátkodobou léčbu úzkosti benzodiazepiny (19). Prodloužená sedace však hrozí zejména u starších pacientů a u osob s kognitivním deficitem (26). Další přínos bývá u pacientů, kteří potřebují benzodiazepiny vysadit – trazodon může zmírnit rebound insomnií a úzkost při snižování dávek benzodiazepinů (19).

■ Kombinace s gabapentinem

Podle některých studií (27) vykazuje kombinace trazodonu s gabapentinem synergický analgetický efekt u neuropatické bolesti. Využití této kombinace může být relevantní pro pacienty s chronickou bolestí a komorbidní depresí či úzkostí.

■ Kombinace s antipsychotiky a stabilizátory nálady

V léčbě farmakorezistentní deprese, bipolární deprese nebo psychotické deprese se trazodon někdy kombinuje s antipsychotiky (např. quetiapin, olanzapin) či stabilizátory

nálady (např. lithium, valproát). Je však zapotřebí sledovat zvýšenou sedaci a možná metabolická rizika (16, 28).

■ Interakce přes CYP3A4

Trazodon je metabolizován primárně cestou enzymu CYP3A4, a proto je třeba dbát opatrnosti při současném užívání silných inhibitorů (ketokonazol, makrolidová antibiotika) či induktorů (karbamazepin) tohoto enzymu (29, 30).

Bezpečnost a nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky. Nejčastěji hlášenými jsou sedace, sucho v ústech, ortostatická hypotenze, závratě, gastrointestinální obtíže a bolesti hlavy (24, 4). U starších pacientů se mohou zvýšit rizika pádů a zlomenin (26), proto je namístě opatrnost zejména při zahájení léčby a zvyšování dávky.

Priapismus. Ačkoli je velmi vzácný, priapismus zůstává jedním z nejzávažnějších (byť výjimečných) nežádoucích účinků trazodonu. Pacienti, zejména muži, by měli být poučeni o nutnosti okamžitě vyhledat lékařskou pomoc v případě přetrvávající erekce (31).

Kardiovaskulární rizika. U dávek přesahujících 150–200 mg denně je vhodné zvažovat možné prodloužení QT intervalu, zejména u pacientů s preexistující srdeční zátěží či při kombinaci s jinými léky ovlivňujícími repolarizaci (21). Trazodon může také vést k ortostatické hypotenzi (22), a proto je nezbytné pacienty instruovat, aby vstávali pomalu, zejména ve vyšších věkových kategoriích.

Závěr

Trazodon představuje cennou terapeutickou možnost v léčbě deprese, úzkostných poruch a insomnie v ordinaci praktického lékaře. Díky svému unikátnímu mechanismu účinku, který kombinuje inhibici zpětného vychytávání serotoninu a blokádu 5-HT₂ receptorů, nabízí nejen antidepresivní, ale i anxiolytický a sedativní efekt. Tyto vlastnosti jej činí vhodným pro pacienty s komorbidní nespavostí, u nichž mohou jiná antidepresiva selhávat či být hůře tolerována.

V porovnání s jinými skupinami antidepresiv (SSRI, SNRI, TCA) má trazodon příznivější profil sexuálních nežádoucích účinků a lze jej

využit v nižších dávkách jako hypnotikum či doplněk k jiné antidepresivní medikaci. Současně je však nutné dbát na jeho sedativní a kardiovaskulární účinky, monitorovat případnou ortostatickou hypotenzi, pečlivě zvážit rizika lékových interakcí a informo-

vat pacienty o vzácném riziku priapismu při překročení terapeutických dávek 600 mg/d (vlastní praxe).

Pro praxi praktického lékaře, který se často setkává s depresí, úzkostí či insomnií v kombinaci s dalšími somatickými obtížemi,

nabízí trazodon dobře tolerované a bezpečné psychofarmakum. Vhodná edukace pacienta, opatrné zahájení léčby a pravidelná monitorace jsou klíčovými faktory pro maximální terapeutický přínos a minimalizaci rizik spojených s touto farmakoterapií.

LITERATURA

- WHO (World Health Organization). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: WHO; 2017.
- Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009 Oct;14(10):536-46. doi: 10.1017/s1092852900024020. PMID: 20095366.
- Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry.* 2005 Apr;66(4):469-76. doi: 10.4088/jcp.v66n0409. PMID: 15816789.
- Montalbano A, Mlinar B, Bonfiglio F, et al. Dual inhibitory action of trazodone on dorsal raphe serotonergic neurons through 5-HT1A receptor partial agonism and α 1-adrenoceptor antagonism. *PLoS One.* 2019 Sep 26;14(9):e0222855. doi: 10.1371/journal.pone.0222855. PMID: 31557210; PMCID: PMC6763016.
- Albert-Gasco H, Smith HL, Alvarez-Castelao B, et al. Trazodone rescues dysregulated synaptic and mitochondrial nascent proteomes in prion neurodegeneration. *Brain.* 2024 Feb 1;147(2):649-664. doi: 10.1093/brain/awad313. PMID: 37703312; PMCID: PMC10834243.
- Oggianu E, Balestrieri C, De Berardis D, et al. Differential receptor occupancy in low- vs. high-dose trazodone: bridging the gap between sedation and antidepressant effect. *Psychopharmacology Bulletin.* 2022;52(4):55-63.
- Oggianu L, Di Dato G, Mangano G, et al. Estimation of brain receptor occupancy for trazodone immediate release and once a day formulations. *Clin Transl Sci.* 2022 Jun;15(6):1417-1429. doi: 10.1111/cts.13253. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35233913; PMCID: PMC9200067.
- La AL, Walsh CM, van Zandt A, et al. Trazodone improves sleep and slows cognitive decline in mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 2019;15(7S_Part_20):P1517. (Abstrakt).
- Trittico (trazodone hydrochloride) [Souhrn údajů o přípravku]. (2020). Angelini Pharma Česká republika s. r. o.
- Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, et al. Re-discovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2012 Dec;26(12):1033-49. doi: 10.1007/s40263-012-0010-5. Erratum in: *CNS Drugs.* 2013 Aug;27(8):677. PMID: 23192413; PMCID: PMC3693429.
- Češková E, Šilhán P. Možnosti léčby farmakorezistentní deprese v běžné klinické praxi. *Praktické lékárenství.* 2021;17(3):153-156.
- Fava M, Rankin M, Alpert JE, et al. Management of sexual dysfunction associated with antidepressant use: a survey of clinical experience. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(Suppl 1):23-28.
- Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry.* 2010 Jul;71(7):839-54. doi: 10.4088/JCP.10r06218blu. PMID: 20667290.
- Morin CM, Colecci C, Stone J, et al. The nature of antidepressant side effects in GAD and its impact on treatment outcome. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(10):1370-1374.
- Carpenter LL, Leonhard DE, Tyrka AR, et al. An open-label study of trazodone augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(11):516-519.
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry.* 2001 Jan;158(1):131-4. doi: 10.1176/appi.ajp.158.1.131. PMID: 11136647.
- Jaffer KY, Chang T, Vanle B, et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci.* 2017 Aug 1;14(7-8):24-34. PMID: 29552421; PMCID: PMC5842888.
- Witte K, Entsuah R, Francois M. Trazodone: pharmacological profile and clinical experience reaffirming its value in depression treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1345-1351.
- Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry.* 2005 May;18(3):249-55. doi: 10.1097/01.yco.0000165594.60434.84. PMID: 16639148.
- Tellone V, Rosignoli MT, Picollo R, et al. Effect of 3 Single Doses of Trazodone on QTc Interval in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol.* 2020 Nov;60(11):1483-1495. doi: 10.1002/jcph.1640. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488885; PMCID: PMC7586935.
- Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ.* 2013 Jan 29;346:f288. doi: 10.1136/bmj.f288. PMID: 23360890; PMCID: PMC3558546.
- Stewart JT, Cluff DL. Orthostatic hypotension: a practical approach. *Am Fam Physician.* 2020;101(5):298-305.
- Paholpak S, Shirawatkul A, Lertkadoung V, et al. Pharmacokinetics of trazodone in elderly patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(2):153-160.
- Kasper S, Olie JP. Safety and tolerability of trazodone prolonged-release in major depressive disorder: results from a pooled analysis of three clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26(6):323-333.
- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Mar 17;352(11):1112-20. doi: 10.1056/NEJMra041867. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Jun 7;356(23):2437. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Oct 22;361(17):1714. PMID: 15784664.
- Huang CJ, Chiu YC, Chen PJ, et al. Risk of falls and hip fractures associated with trazodone use in elderly patients: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(2):e5796.
- Garrone B, di Matteo A, Amato A, et al. Synergistic interaction between trazodone and gabapentin in rodent models of neuropathic pain. *PLoS One.* 2021 Jan 4;16(1):e0244649. doi: 10.1371/journal.pone.0244649. PMID: 33395416; PMCID: PMC7781482.
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, et al. Antidepressant treatment of bipolar depression: potential for increased switching and mood destabilization. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(10):1723-1735.
- Mazzu AL, Lasseker FC, Ferguson SM, et al. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of trazodone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67(2):215-221.
- Hedges A, Jeppesen A. Trazodone and carbamazepine interaction. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12(2):138.
- Montorsi F, Aidaikan G, Becher E, et al. Priapism associated with antidepressant drugs: a systematic review. *Int J Impot Res.* 2003;15(5):338-341.
- Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol.* 2007 Jul;151(6):737-48. doi: 10.1038/sj.bjp.0707253. Epub 2007 Apr 30. PMID: 17471183; PMCID: PMC2014120.
- Nutt D. Trazodone: clinical pharmacology and therapeutic applications. *Int Clin Psychopharmacol.* 1988;3(3):253-264.
- Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des.* 2012;18(36):5802-17. doi: 10.2174/138161212803523608. PMID: 22681161.