

· 建议 · 解读 ·

盐酸曲唑酮缓释剂临床应用专家建议

潘集阳^{1*}, 方贻如², 胡少华³, 陆峥⁴, 宿长军⁵, 唐向东⁶, 王涛⁷, 王文强⁸, 姚志剑⁹, 袁勇贵¹⁰, 于欢¹¹, 詹淑琴¹², 赵忠新¹³, 张许来¹⁴, 张玲¹⁵, 李凌江^{16*}

【摘要】 盐酸曲唑酮缓释剂作为一种多受体结合药物, 不同剂量可发挥不同的药理作用、改善多种精神障碍。为进一步规范盐酸曲唑酮缓释剂的临床应用, 本专家撰写组整合了国内外临床试验、临床实践指南、处方指南及临床用药经验, 撰写了此临床应用专家建议。本文提到盐酸曲唑酮缓释剂在临床上适用于抑郁症、各种原因引起的失眠, 还应用于广泛性焦虑障碍、性功能障碍、创伤后应激障碍、物质依赖和戒断反应及强迫障碍, 并说明了药物用法用量、相互作用, 以及特殊人群使用的注意事项, 以期为临床医生提供科学、全面的用药指导。

【关键词】 精神障碍; 抑郁; 焦虑; 失眠症; 曲唑酮; 指南; 治疗应用

【中图分类号】 R 749 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0532

潘集阳, 方贻如, 胡少华, 等. 盐酸曲唑酮缓释剂临床应用专家建议 [J]. 中国全科医学, 2022. [Epub ahead of print]. [www.chinagp.net]

PAN J Y, FANG Y R, HU S H, et al. Expert recommendations for clinical application of trazodone hydrochloride sustained release [J]. Chinese General Practice, 2022. [Epub ahead of print].

Expert Recommendations for Clinical Application of Trazodone Hydrochloride Sustained Release PAN Jiyang^{1*}, FANG Yiru², HU Shaohua³, LU Zheng⁴, SU Changjun⁵, TANG Xiangdong⁶, WANG Tao⁷, WANG Wenqiang⁸, YAO Zhijian⁹, YUAN Yonggui¹⁰, YU Huan¹¹, ZHAN Shuqin¹², ZHAO Zhongxin¹³, ZHANG Xulai¹⁴, ZHANG Ling¹⁵, LI Lingjiang^{16*}

1.The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510000, China

2.Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200000, China

3.The First Affiliated Hospital, Zhejiang University, School of Medicine, Hangzhou 310000, China

4.Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200000, China

5.The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710000, China

6.West China Hospital Of Sichuan University, Chengdu 610000, China

7.Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

8.Xiamen Mental Health Center, Xiamen 361000, China

9.The Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

10.Zhongda Hospital Affiliated of Southeast University, Nanjing 210000, China

11.Huashan Hospital affiliated to Fudan University, Shanghai 200000, China

12.Xuanwu Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100000, China

13.The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200000, China

14.Mental Health Center in Anhui Province, Hefei 230000, China

15.The Fifth Nanning People's Hospital, Nanning 530000, China

16.The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410000, China

Writer: PAN Jiyang, Chief physician, the First Affiliated Hospital of Jinan University; E-mail: yiypan@vip.163.com

1.510000 广东省广州市, 暨南大学附属第一医院 2.200000 上海市精神卫生中心 3.310000 浙江省杭州市, 浙江大学医学院附属第一医院
4.200000 上海市, 同济大学附属同济医院 5.710000 陕西省西安市, 空军军医大学第二附属医院 6.610000 四川省成都市, 四川大学华西医院
7.430000 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院 8.361000 福建省厦门市精神卫生中心 9.210000 江苏省南京市, 南京医科大学附属脑科医院 10.210000 江苏省南京市, 东南大学附属中大医院 11.200000 上海市, 复旦大学附属华山医院 12.100000 北京市, 首都医科大学附属宣武医院 13.200000 上海市, 海军军医大学第二附属医院 14.230000 安徽省合肥市, 安徽省精神卫生中心 15.530000 广西壮族自治区南宁市第五人民医院 16.410000 湖南省长沙市, 中南大学湘雅二医院

执笔人: 潘集阳, 主任医师, 暨南大学附属第一医院; E-mail: yiypan@vip.163.com

*通信作者: 潘集阳, 主任医师; E-mail: yiypan@vip.163.com 李凌江, 主任医师; E-mail: llj2920@csu.edu.cn

本文数字出版日期: 2022-08-25

*Corresponding authors: PAN Jiyang, Chief physician; E-mail: yipan@vip.163.com

LI Lingjiang, Chief physician; E-mail: llj2920@csu.edu.cn

【 Abstract 】 Trazodone hydrochloride sustained-release, as a multi-receptor binding drug, can exert different pharmacological effects at different doses and can improve a variety of psychiatric disorders. To further standardize the clinical application of trazodone hydrochloride sustained release, the expert writing group integrated domestic and international clinical trials, clinical practice guidelines, prescribing guidelines and clinical medication experience to prepare this expert recommendation for clinical application. This article mentions that trazodone hydrochloride sustained release is clinically applicable to depression, insomnia caused by various reasons, and also applied to generalized anxiety disorder, sexual dysfunction, post-traumatic stress disorder, substance dependence and withdrawal reactions and obsessive-compulsive disorder, and describes drug dosage, interactions, and precautions for use in special populations, with a view to providing clinicians with scientific and comprehensive medication guidance.

【 Key words 】 Mental disorders; Depression; Anxiety; Insomnia; Trazodone; Guidebook; Therapeutic uses

盐酸曲唑酮是5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体拮抗剂和5-HT再摄取抑制剂(SARIs)类药物,在临床上广泛应用于治疗抑郁症及改善睡眠。随着盐酸曲唑酮缓释剂进入临床,患者服药后的血浆药物浓度峰值降低、不良反应少、给药频率低,从而使治疗依从性和耐受性更佳。国内外大量临床实践已经证实盐酸曲唑酮及其缓释剂在有效性和安全性方面与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)和5-HT/去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)等抗抑郁药相当甚至优于这些药物,其拮抗5-羟色胺受体的作用通常还可改善与抗抑郁药相关的不良反应(如失眠、焦虑和功能障碍等)。此外,盐酸曲唑酮缓释剂还有抗焦虑、改善梦魇、改善强迫症状等作用。由于盐酸曲唑酮缓释剂在国内上市伊始,临床医生对其了解甚少,尤其是在临床应用方面,因此专家组在撰写本临床应用建议时收集了国内、外相关循证医学证据及专家发表的文章,以进一步规范盐酸曲唑酮缓释剂的临床应用。

1 方法

以标题或关键词中带有“盐酸曲唑酮缓释剂”或“Trittico”或“extended release trazodone”或“prolonged release trazodone”在PubMed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国生物医学期刊文献数据库、中国知网等数据库中进行系统检索,获得关于盐酸曲唑酮缓释剂的基础药理学论文、临床试验、临床实践指南、处方指南和综述。整个过程由2人平行、独立对所有文献进行审查,完成后核对结果,若有不一致的地方协商解决或咨询第3人,最后对纳入的文献进行信息整合,详见图1。

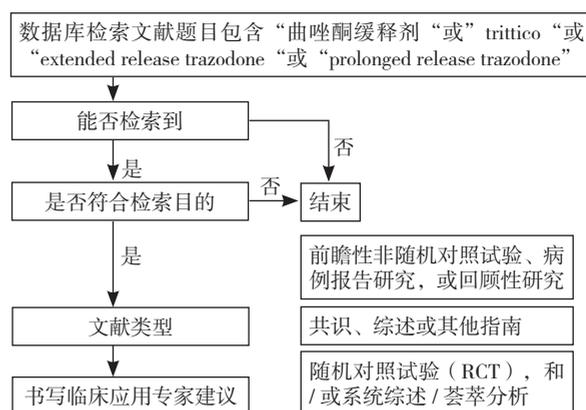


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow diagram of literature screening

2 盐酸曲唑酮及其缓释剂的分子特征及药动学

盐酸曲唑酮及其缓释剂具有可剂量依赖性抑制5-HT转运体(SERT)、阻断5-HT的再摄取^[1]、拮抗5-HT受体和阻断α-肾上腺素能(α1、α2)的作用;其中,与5-HT_{2A}受体的亲和力最强,与α1受体、组胺1(H1)受体、α2受体的亲和力介于5-HT_{2A}受体和SERT之间,抗胆碱能活性较低^[1-2]。剂量在1mg时,盐酸曲唑酮对5-HT_{2A}受体、α1受体、SERT和H1受体的选择性依次降低^[1]。

盐酸曲唑酮缓释剂通过均匀分散在亲脂介质(巴西棕榈蜡基质)中的活性成分缓慢在水介质中释出,患者口服后,盐酸曲唑酮缓释剂的亲脂介质形成渗透屏障,可确保药物在24h内控制释放,维持血液中盐酸曲唑酮血药浓度的稳定,达峰时间(T_{max})约为4h^[3]。盐酸曲唑酮缓释剂的t_{1/2}为12.0~13.2h^[4],其稳定控制释放的特性不仅能维持足够的血药浓度达到抗抑郁作用,且可减少盐酸曲唑酮普通片剂服药初期血药浓度高峰带来的不良反应,从而提高患者的治疗依从性。

3 盐酸曲唑酮及其缓释剂的药效学

盐酸曲唑酮是一种剂量依赖性的多受体结合药物,低剂量时只与亲和力最强的受体结合发挥作用;在高剂量时与不同的受体结合而表现出多重药理作用。盐酸曲唑酮缓释剂与普通片剂具有同样的药理作用。

3.1 抗抑郁 盐酸曲唑酮通过阻断突触后 5-HT_{2A} 受体和 SERT 起到抗抑郁作用,因此有时被归类为 SARIs^[3]。盐酸曲唑酮的用量达到阻断 5-HT_{2A} 受体所需剂量的 10~50 倍时才能阻断 SERT,发挥其作为 SARIs 的抗抑郁作用^[1]。盐酸曲唑酮阻断 SERT 发挥抗抑郁作用,可能是通过突触前、后 5-HT_{1A} 受体介导的,而在阻断 SERT 剂量范围内,盐酸曲唑酮还能通过阻断 α_2 受体和 5-HT_{2c} 受体发挥抗抑郁作用。

3.2 镇静催眠 盐酸曲唑酮在低剂量 (25~50 mg) 时的催眠活性主要是通过拮抗 5-HT_{2A} 受体介导^[1,5]。盐酸曲唑酮拮抗 GABA 能中间神经元 5-HT_{2A/2C} 受体,能一定程度提高 GABA 能效应,改善睡眠,尤其是增加慢波睡眠和总睡眠时间^[1]。此外,盐酸曲唑酮还能通过阻断 α_1 受体和 H₁ 受体降低去甲肾上腺素和组胺的促觉醒作用间接起到催眠作用,减少抑郁症伴失眠症状患者的觉醒时间和 N₂ 期睡眠时间^[6]。

3.3 抗焦虑 盐酸曲唑酮通过阻断 5-HT 再摄取,增加突触间隙 5-HT 浓度,直接激活 5-HT_{1A} 受体产生抗焦虑作用^[3]。此外,盐酸曲唑酮还能通过阻断 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、H₁ 和 α_1 受体达到一定的抗焦虑效果^[1]。

3.4 调节性功能 盐酸曲唑酮可以通过阻断 5-HT₂ 受体,从而降低 5-HT 引起的性功能障碍的可能性^[7]。激活 α_1 受体可改善勃起状况,但抑制反射性勃起;而激活 α_2 受体则表现相反^[8]。盐酸曲唑酮能与不同的 α 受体结合产生不同的效应,但其与 α_1 受体的亲和力大于 α_2 受体^[1],故部分男性服用盐酸曲唑酮后可能出现阴茎异常勃起的现象。

3.5 其他 盐酸曲唑酮还可改善创伤后应激症状、强迫症状、阿片类药物依赖等,但机制尚不明确,可能通过抑制 5-HT 再摄取进而发挥作用。

4 盐酸曲唑酮及其缓释剂的临床应用

4.1 抑郁症 盐酸曲唑酮治疗抑郁症已获得美国食品和药物管理局 (FDA) 的批准和多个国家抑郁症治疗指南的推荐,可单独或与其他药物联合使用。有研究证明盐酸曲唑酮的抗抑郁作用与其他抗抑郁药物如氟西汀、文拉法辛相当^[9],并且盐酸曲唑酮还

能改善失眠症状。

盐酸曲唑酮缓释剂已相继获得美国 FDA、欧洲药品管理局 (EMA) 批准用于治疗重度抑郁障碍 (MDD) 以及中国国家药品监督管理局批准用于治疗抑郁症。在意大利,盐酸曲唑酮缓释剂常用于治疗伴或不伴有焦虑症状的 MDD,且临床疗效肯定^[10]。目前有关盐酸曲唑酮缓释剂治疗抑郁症的临床试验均提示盐酸曲唑酮缓释剂疗效与盐酸曲唑酮普通片剂相当,能有效改善抑郁症患者的抑郁症状,并且安全性、耐受性良好^[11-12]。此外,在单一用药或与帕罗西汀、舍曲林进行对比的临床试验中均表明盐酸曲唑酮缓释剂在治疗抑郁症方面安全、有效^[13-14]。

4.2 失眠 失眠包括失眠障碍和其他疾病引起或伴发的失眠。自上个世纪八十年代以来盐酸曲唑酮已经广泛用于治疗临床失眠或相关睡眠障碍^[15-16]。

4.2.1 失眠障碍 盐酸曲唑酮能有效缩短失眠障碍患者的睡眠潜伏期、增加总睡眠时间,并且不良反应 (包括思睡、头晕、头痛、呕吐、血压轻度升高) 的发生率较低^[17]。

4.2.2 抑郁症伴失眠 抑郁症患者常伴有失眠症状^[18]。盐酸曲唑酮能增加抑郁症伴失眠症状患者的睡眠效率、延长总睡眠时间和慢波睡眠时间,并且能减轻早醒症状^[19]。临床研究表明单剂量 50~100 mg/d 的盐酸曲唑酮从治疗开始后 2 周起,就能显著改善抑郁患者的失眠状况^[20]。

现有的临床试验证据表明盐酸曲唑酮缓释剂是一种安全、有效的治疗继发性失眠的临床药物。盐酸曲唑酮缓释剂具有改善抑郁症患者睡眠的作用且疗效明显,还能减少抑郁症患者对镇静催眠药物的使用^[21],抑郁症患者使用盐酸曲唑酮缓释剂治疗时可以不联合使用抗焦虑、镇静催眠药。对于老年抑郁症患者的夜间失眠症状同样安全有效^[22]。

4.2.3 抗抑郁药物相关的失眠 TCAs、SNRIs、SSRIs、去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (NRIs) 和单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs) 在治疗抑郁症状的同时,可能会引起睡眠紊乱,比如失眠症状的出现或加重。相反,具有抗组胺作用的抗抑郁药物如盐酸曲唑酮,能迅速改善睡眠^[23]。研究发现,盐酸曲唑酮合并 SSRIs 治疗 1 周后患者总睡眠时间和慢波睡眠比例增加、觉醒次数减少^[24]。

盐酸曲唑酮缓释剂也能改善抗抑郁药物相关的失眠。对于因接受 SSRIs 等抗抑郁药物治疗后出现失眠的抑郁症患者,可在原有抗抑郁药物的基础上联合

盐酸曲唑酮缓释剂进行治疗^[25]。

4.3 广泛性焦虑障碍 临床研究显示盐酸曲唑酮能改善焦虑症状^[26]。广泛性焦虑障碍患者使用盐酸曲唑酮的抗焦虑效果与地西泮相当,且优于丙咪嗪^[27]。国内研究表明,盐酸曲唑酮对广泛性焦虑障碍的治疗作用与丁螺环酮相似,且起效较快^[28]。此外,盐酸曲唑酮能改善惊恐发作和场所恐惧症患者的焦虑症状^[29]。盐酸曲唑酮缓释剂具有抗焦虑作用,包括治疗广泛性焦虑障碍。国外研究表明,使用了盐酸曲唑酮缓释剂的患者焦虑症状得到了明显改善^[30]。

4.4 性功能障碍 盐酸曲唑酮是一种潜在的改善性功能障碍的药物,其可延长睡眠相关阴茎勃起的时间,改善阴茎勃起和性欲^[31]。与氟西汀和舍曲林相比,盐酸曲唑酮与性功能障碍的相关性最小、对男性性唤起/性高潮的损害更少^[32]。并且盐酸曲唑酮可以治疗SSRIs引起的性功能障碍^[33]。盐酸曲唑酮缓释剂可与其他药物联合治疗性功能障碍^[34],但目前尚无盐酸曲唑酮缓释剂单药治疗性功能障碍的临床研究。

4.5 创伤后应激障碍(PTSD) 盐酸曲唑酮对PTSD患者的睡眠质量有明显改善作用^[35],PTSD患者服用盐酸曲唑酮后噩梦减少、入睡困难减轻及睡眠维持困难改善^[36]。

4.6 物质依赖和戒断反应 盐酸曲唑酮对酒精戒断患者的睡眠有改善作用,包括减少夜间觉醒次数和增加总睡眠时间^[37]。盐酸曲唑酮可以改善酒精戒断患者睡眠质量,但停药后会出现饮酒行为增加,故盐酸曲唑酮不宜长期应用于酒精依赖,仅限于酒精依赖相关失眠的短期治疗^[38]。

4.7 强迫障碍 盐酸曲唑酮对强迫障碍具有治疗作用,患者服用4周盐酸曲唑酮能有效改善强迫症状^[39]。此外,盐酸曲唑酮缓释剂针对双相情感障碍患者的强迫症状也有一定的临床疗效^[40]。

5 药物相互作用

盐酸曲唑酮主要经CYP3A4酶代谢,所以与CYP3A4抑制剂(如氟西汀、红霉素或蛋白酶抑制剂)同服可以抑制盐酸曲唑酮的代谢,联合使用时应减少盐酸曲唑酮的剂量。吸烟或与CYP450酶诱导剂(如卡马西平、利福平、利福布丁、苯妥英、苯巴比妥、去氧苯巴比妥)同服,可能增加CYP450酶的活性,联用时应注意增加盐酸曲唑酮剂量。此外,盐酸曲唑酮会引起房性和室性心律失常,故盐酸曲唑酮不应与延长QT间期的药物(如乙胺碘呋酮)联用。盐酸曲唑酮可能会增强酒精、巴比妥类药物和其他中枢神

经抑制剂的药理作用。同时合用地高辛或苯妥因钠,可使地高辛或苯妥因钠血液水平升高。盐酸曲唑酮与其他增强5-HT神经功能的药物(如SSRIs、SNRIs、TCAs、锂盐、色氨酸、曲马多、丁螺环酮、苯丙胺等)以及影响5-HT代谢的药物(如MAOIs)同时使用可能引起5-HT综合征^[15],应在停用MAOIs 2周后才可使用盐酸曲唑酮。

6 盐酸曲唑酮及其缓释剂的临床用药建议

6.1 用法用量 根据目前已有临床数据,提出以下建议。

6.1.1 抑郁症 盐酸曲唑酮普通片剂常规起始剂量为100 mg,分次服用,每3~7 d可增加50 mg。当剂量达到150~300 mg/d时,减缓剂量调整,最高剂量不超过400 mg/d,需严密监测药物的心脏毒性。

盐酸曲唑酮缓释剂稳定释放的特性使服药频率降低,服药1次/d,有效药物浓度可维持24 h,1周开始起效,2~4周达到最佳疗效。成人服用盐酸曲唑酮缓释剂可以从睡前75~150 mg起始,每2~4周增加75 mg,最大剂量375 mg/d。在住院患者急性期,可耐受时每3 d增加75 mg。研究表明对于治疗2~4周后疗效不佳的患者,可考虑将盐酸曲唑酮的剂量增加到450 mg/d,但需缓慢加量,以减少不良反应的发生^[41]。

对于老年或便秘患者,建议给予较低的起始剂量(普通片25~50 mg、缓释剂50~100 mg)^[42]。每次增加25 mg,直到达到预期的剂量,并避免剂量超过100 mg。

6.1.2 失眠 可单药治疗,盐酸曲唑酮普通片剂小剂量25~100 mg。睡前起始剂量25 mg,必要时可在1周内逐步加量至100 mg。老年人起始剂量应偏小,1周内逐步加量至50~100 mg。针对治疗抑郁共病焦虑、失眠或抗抑郁药物引起的焦虑、失眠,多采用盐酸曲唑酮+SSRIs/SNRIs的联合方案,既可以协同抗抑郁,又可以减少SSRIs/SNRIs引起的失眠等不良反应。若为苯二氮卓类药物(BZDs)依赖和戒断反应引起的失眠,在加用小剂量盐酸曲唑酮治疗的同时需将睡前服用的BZDs减半,睡眠达满意状态后,再缓慢减少BZDs用量,每5 d减量1次,每次减量为上次所用BZDs剂量的半量,直至停用。失眠患者使用盐酸曲唑酮的依赖性较轻,但仍需要缓慢减药或者停药。

目前研究表明盐酸曲唑酮缓释剂在治疗抑郁相关失眠方面疗效明显^[11, 43],但大多是小型临床研究。临床中应用盐酸曲唑酮缓释剂治疗失眠的用法用量是基于抑郁症的治疗策略来调整的。

6.1.3 其他 低剂量盐酸曲唑酮缓释剂（即剂量 ≤ 150 mg/d）联合SSRIs可有效治疗SSRIs（帕罗西汀、依他普仑）疗效欠佳的COVID-19相关PTSD，明显改善噩梦和睡眠紊乱^[44]。

奥氮平、锂盐联合低剂量盐酸曲唑酮缓释剂（睡前150 mg）治疗双相情感障碍Ⅱ型合并强迫症可获得良好临床疗效，不仅有效缓解抑郁症状和强迫症状，转躁风险也较氟西汀、帕罗西汀、文拉法辛低，而且可长期维持疗效（12个月）^[40]。

6.2 特殊人群使用的注意事项

6.2.1 孕妇和哺乳期妇女 FDA将盐酸曲唑酮的妊娠安全性分级为C级，动物实验显示盐酸曲唑酮可导致胎儿畸形率增加，且可在胎儿、胎盘组织及母体乳汁中检出盐酸曲唑酮和/或其代谢产物^[45]。尽管有研究提示盐酸曲唑酮没有增加胎儿畸形的风险^[46]，但缺乏足够的循证医学证据，故孕妇及哺乳期女性患者需慎用；如使用建议停止哺乳。

6.2.2 儿童和青少年 盐酸曲唑酮在儿童和青少年患者中的安全性尚未确定，不建议在18岁以下的青少年儿童中使用。

6.2.3 老年患者 由于老年人肝脏代谢活性降低、对药物清除减慢及中枢神经系统对盐酸曲唑酮敏感性有所改变，使用盐酸曲唑酮后镇静时间延长，因此，在老年人中应谨慎使用，需减量服用^[47]，使用期间应注意防跌倒^[48]。心血管疾病的老年人应用盐酸曲唑酮有引起心律失常的风险^[49]，服用期间建议增加临床观察的次数及相关指标，例如心电图监控。

6.2.4 禁忌证 对盐酸曲唑酮过敏者禁用，肝功能严重受损、严重心脏疾病或心律失常者禁用，意识障碍者禁用。

6.2.5 不良反应 盐酸曲唑酮缓释剂不良反应是轻微和可逆的，最常见的不良反应为眩晕、思睡、头痛、恶心等不适，临床上可不停药。一般情况下，不良反应随着用药时间延长可逐渐好转，部分未好转者需减量。与餐同服和/或将1 d中大部分剂量睡前服用可减轻、减少药物相关不良反应。

盐酸曲唑酮的心血管不良反应可能包括直立性低血压、心律失常、QT间期延长、晕厥、尖端扭转型室性心动过速等^[50-54]，盐酸曲唑酮缓释剂也有类似影响。因此，盐酸曲唑酮缓释剂与降压药同时使用可能需要减少降压药的应用剂量，且应避免与已知会产生心脏毒性或延长QT间隔的药物同时使用。

有报导盐酸曲唑酮治疗期间或治疗终止后早期患

者会出现自杀意念和自杀行为。与其他抗抑郁药一样，有必要对由于任何原因而接受盐酸曲唑酮治疗的患者进行适当的监测和密切观察，尤其是在开始治疗期间（即前几天）和调整剂量期间^[55]。使用盐酸曲唑酮缓释剂的患者也应如此。

此外，盐酸曲唑酮可引起罕见的阴茎异常持续勃起，尤其是与SSRIs和非典型抗精神病药等药物联用时风险增大^[56-58]。类似地，服用盐酸曲唑酮缓释剂后可发生阴茎异常勃起，故用药前需提醒患者若出现阴茎勃起功能异常时需及时停药。服用盐酸曲唑酮缓释剂后可能引起过度镇静或思睡，需提醒患者服药期间避免驾车或操作危险机械设备。

7 总结

盐酸曲唑酮是5-HT₂型受体拮抗剂和5-HT再摄取抑制剂，是一种剂量依赖型的多受体结合药物，可用于多种精神疾病的治疗。相比于普通片剂，盐酸曲唑酮缓释剂血药浓度更平稳、服药次数少，可提高患者治疗依从性。本专家建议已经根据现有的循证医学证据将盐酸曲唑酮缓释剂的临床药理及临床应用较好的展现了出来，但是基于现有的临床试验，仍然缺乏高质量的随机对照试验（RCT）结果，尤其是缺乏不同剂型的盐酸曲唑酮之间的临床研究证据。希望能够借助本建议给临床医生更好的用药指导，在未来高质量的医学证据产出的道路上做好循证医学铺垫。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] STAHL S M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug [J]. *CNS Spectr*, 2009, 14 (10): 536-546. DOI: 10.1017/s1092852900024020.
- [2] BROGDEN R N, HEEL R C, SPEIGHT T M, et al. Trazodone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety [J]. *Drugs*, 1981, 21 (6): 401-429. DOI: 10.2165/00003495-198121060-00001.
- [3] STAHL S M. Depression and bipolar disorder: Stahl's essential psychopharmacology [M]. England: Cambridge University Press, 2010.
- [4] KARHU D, GROENEWOUD G, POTGIETER M A, et al. Dose proportionality of once-daily trazodone extended-release Caplets under fasting conditions [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50 (12): 1438-1449. DOI: 10.1177/0091270009360979.
- [5] BON O L. Low-dose trazodone effective in insomnia [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2005, 38 (5): 226. DOI: 10.1055/s-2005-873160.
- [6] MONTI J M, JANTOS H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking [J]. *Prog Brain Res*, 2008, 172: 625-646. DOI: 10.1016/S0079-6123 (08)

- 00929-1.
- [7] WERNEKE U, NORTHEY S, BHUGRA D. Antidepressants and sexual dysfunction [J] . *Acta Psychiatr Scand*, 2006, 114 (6) : 384-397. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00890.x.
- [8] RAMPIN O. Pharmacology of alpha-adrenoceptors in male sexual function [J] . *Eur Urol*, 1999, 36 (Suppl 1) : 103-106. DOI: 10.1159/000052329.
- [9] KARASU T B, GELENBERG A, WANG P, et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision) [J] . *Am J Psychiatry*, 2000, 157 (4 Suppl) : 1-45.
- [10] CUOMO A, FIORENTINI A, VAMPINI C, et al. Personalized medicine with extended-release trazodone and/or once-a-day trazodone: from research trials to clinical practice [J] . *Riv Psichiatr*, 2020, 55 (5) : 255-261. DOI: 10.1708/3457.34457.
- [11] ZHANG L, XIE W W, LI L H, et al. Efficacy and safety of prolonged-release trazodone in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose trial [J] . *Pharmacology*, 2014, 94 (5/6) : 199-206. DOI: 10.1159/000368559.
- [12] SHEEHAN D V, CROFT H A, GOSSEN E R, et al. Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J] . *Psychiatry (Edmont)*, 2009, 6 (5) : 20-33.
- [13] KASPER S, OLIVIERI L, DI LORETO G, et al. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder [J] . *Curr Med Res Opin*, 2005, 21 (8) : 1139-1146. DOI: 10.1185/030079905X53243.
- [14] MUNIZZA C, OLIVIERI L, DI LORETO G, et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder [J] . *Curr Med Res Opin*, 2006, 22 (9) : 1703-1713. DOI: 10.1185/030079906X121039.
- [15] FAGIOLINI A, COMANDINI A, CATENA DELL'OSSO M, et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder [J] . *CNS Drugs*, 2012, 26 (12) : 1033-1049. DOI: 10.1007/s40263-012-0010-5.
- [16] GENERALI J A, CADA D J. Trazodone: insomnia (adults) [J] . *Hosp Pharm*, 2015, 50 (5) : 367-369. DOI: 10.1310/hpj5005-367.
- [17] WALSH J K, ERMAN M, ERWIN C W, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSMIII-R primary insomnia [J] . *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 1998, 13 (3) : 191-198.
- [18] MURPHY M J, PETERSON M J. Sleep disturbances in depression [J] . *Sleep Med Clin*, 2015, 10 (1) : 17-23. DOI: 10.1016/j.jsmc.2014.11.009.
- [19] SALETU-ZYHLARZ G M, ABU-BAKR M H, ANDERER P, et al. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone [J] . *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26 (2) : 249-260. DOI: 10.1016/s0278-5846 (01) 00262-7.
- [20] MASHIKO H, NIWA S, KUMASHIRO H, et al. Effect of trazodone in a single dose before bedtime for sleep disorders accompanied by a depressive state: dose-finding study with no concomitant use of hypnotic agent [J] . *Psychiatry Clin Neurosci*, 1999, 53 (2) : 193-194. DOI: 10.1046/j.1440-1819.1999.00532.x.
- [21] SHEEHAN D V, ROZOVA A, GOSSEN E R, et al. The efficacy and tolerability of once-daily controlled-release trazodone for depressed mood, anxiety, insomnia, and suicidality in major depressive disorder [J] . *Psychopharmacol Bull*, 2009, 42 (4) : 5-22.
- [22] BAYER A J, PATHY M S, CAMERON A, et al. A comparative study of conventional and controlled-release formulations of trazodone in elderly depressed patients [J] . *Clin Neuropharmacol*, 1989, 12 (Suppl 1) : S50-S55; DiscussionS56-7. DOI: 10.1097/00002826-198901001-00009.
- [23] WICHNIAK A, WIERZBICKA A, WALECKA M, et al. Effects of antidepressants on sleep [J] . *Curr Psychiatry Rep*, 2017, 19 (9) : 63. DOI: 10.1007/s11920-017-0816-4.
- [24] KAYNAK H, KAYNAK D, GÖZÜKIRMIZI E, et al. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants [J] . *Sleep Med*, 2004, 5 (1) : 15-20. DOI: 10.1016/j.sleep.2003.06.006.
- [25] NIERENBERG A A, KECK P E Jr. Management of monoamine oxidase inhibitor-associated insomnia with trazodone [J] . *J Clin Psychopharmacol*, 1989, 9 (1) : 42-45.
- [26] GALE C K. The treatment of generalised anxiety disorder. A systematic review [J] . *Panminerva Med*, 2002, 44 (4) : 283-286.
- [27] RICKELS K, DOWNING R, SCHWEIZER E, et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam [J] . *Arch Gen Psychiatry*, 1993, 50 (11) : 884-895. DOI: 10.1001/archpsyc.1993.01820230054005.
- [28] 翟金国, 叶萌, 陈敏, 等. 曲唑酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑障碍的对照研究 [J] . *中国新药与临床杂志*, 2008, 27 (11) : 832-835. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2008.11.008.
- ZHAI J G, YE M, CHEN M, et al. Comparative study of trazodone and buspirone in treatment of generalized anxiety disorder [J] . *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2008, 27 (11) : 832-835. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2008.11.008.
- [29] MAVISSAKALIAN M, PEREL J, BOWLER K, et al. Trazodone in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks [J] . *Am J Psychiatry*, 1987, 144 (6) : 785-787. DOI: 10.1176/ajp.144.6.785.
- [30] SALETU-ZYHLARZ G M, ANDERER P, ARNOLD O, et al. Confirmation of the neurophysiologically predicted therapeutic effects of trazodone on its target symptoms depression, anxiety and insomnia by postmarketing clinical studies with a controlled-release formulation in depressed outpatients [J] . *Neuropsychobiology*, 2003, 48 (4) : 194-208. DOI: 10.1159/000074638.
- [31] MITTUR A. Trazodone: properties and utility in multiple disorders [J] . *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2011, 4 (2) : 181-196. DOI: 10.1586/cep.10.138.
- [32] KHAZAIE H, REZAIE L, REZAEI PAYAM N, et al.

- Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with fluoxetine, sertraline and trazodone; a randomized controlled trial [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2015, 37 (1): 40-45. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.10.010.
- [33] STRYJER R, SPIVAK B, STROUS R D, et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2009, 32 (2): 82-84. DOI: 10.1097/WNF.0B013E31816D1CDC.
- [34] PYKE R E, CLAYTON A H. Dose-finding study of lorexys for hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women [J]. *J Sex Med*, 2019, 16 (12): 1885-1894. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.09.005.
- [35] MAHER M J, REGO S A, ASNIS G M. Sleep disturbances in patients with post-traumatic stress disorder: epidemiology, impact and approaches to management [J]. *CNS Drugs*, 2006, 20 (7): 567-590. DOI: 10.2165/00023210-200620070-00003.
- [36] WARNER M D, DORN M R, PEABODY C A. Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with insomnia or nightmares [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2001, 34 (4): 128-131. DOI: 10.1055/s-2001-15871.
- [37] LE BON O, MURPHY J R, STANER L, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2003, 23 (4): 377-383. DOI: 10.1097/01.jcp.0000085411.08426.d3.
- [38] FRIEDMANN P D, ROSE J S, SWIFT R, et al. Trazodone for sleep disturbance after alcohol detoxification: a double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2008, 32(9): 1652-1660. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2008.00742.x.
- [39] PRASAD A. Efficacy of trazodone as an anti-obsessional agent [J]. *Neuropsychobiology*, 1986, 15 (Suppl 1): 19-21. DOI: 10.1159/000118274.
- [40] LORETTU L, MELI G, ANTONIOLI E, et al. Trazodone prolonged release in bipolar disorder II-obsessive-compulsive disorder comorbidity: a case report [J]. *Riv Psichiatr*, 2017, 52 (6): 255-257. DOI: 10.1708/2846.28729.
- [41] FAGIOLINI A, ALBERT U, FERRANDO L, et al. 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 [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2020, 35 (3): 137-146. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000304.
- [42] CUOMO A, BIANCHETTI A, CAGNIN A, et al. Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use [J]. *J Gerontol Geriatr*, 2021, 69 (2): 120-129.
- [43] ANTONELLI INCALZI R, CARACI F, CUOMO A, et al. Personalized treatment of depression phenotypes: role of trazodone in depression with insomnia [J]. *Riv Psichiatr*, 2020, 55 (6): 371-379. DOI: 10.1708/3503.34896.
- [44] BERARDIS D, FORNARO M, VENTRIGLIO A, et al. Trazodone add-on in COVID-19-related selective serotonin reuptake inhibitor-resistant post-traumatic stress disorder in healthcare workers: two case reports [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2021, 19 (4): 780-785. DOI: 10.9758/cpn.2021.19.4.780.
- [45] EBERHARD-GRAN M, ESKILD A, OPJORDSMOEN S. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation: practical recommendations [J]. *CNS Drugs*, 2006, 20 (3): 187-198. DOI: 10.2165/00023210-200620030-00002.
- [46] EINARSON A, BONARI L, VOYER-LAVIGNE S, et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy [J]. *Can J Psychiatry*, 2003, 48 (2): 106-110. DOI: 10.1177/070674370304800207.
- [47] BAYER A J, PATHY M S, ANKIER S I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of trazodone in the elderly [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1983, 16 (4): 371-376. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1983.tb02180.x.
- [48] MACRI J C, IABONI A, KIRKHAM J G, et al. Association between antidepressants and fall-related injuries among long-term care residents [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25 (12): 1326-1336. DOI: 10.1016/j.jagp.2017.08.014.
- [49] BIFFI A, REA F, SCOTTI L, et al. Antidepressants and the risk of cardiovascular events in elderly affected by cardiovascular disease: a real-life investigation from Italy [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2020, 40 (2): 112-121. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001189.
- [50] SERVICE J A, WARING W S. QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2008, 46 (1): 71-73. DOI: 10.1080/15563650701275322.
- [51] AKINSEYE O A, ALFISHAWY M, RADPARVAR F, et al. Trazodone and omeprazole interaction causing frequent second-degree Mobitz type I atrioventricular (AV) block (Wenckebach phenomenon) and Syncope: a case report and literature review [J]. *Am J Case Rep*, 2015, 16: 319-321. DOI: 10.12659/AJCR.893427.
- [52] DE MEESTER A, CARBUTTI G, GABRIEL L, et al. Fatal overdose with trazodone: case report and literature review [J]. *Acta Clin Belg*, 2001, 56 (4): 258-261. DOI: 10.1179/acb.2001.038.
- [53] POON I O, BRAUN U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2005, 30 (2): 173-178. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2005.00629.x.
- [54] LI T C, CHIU H W, HO K J, et al. Bradycardia following a single low dose of trazodone [J]. *Asian J Psychiatr*, 2011, 4 (1): 77-79. DOI: 10.1016/j.ajp.2010.03.003.
- [55] CARVALHO A F, SHARMA M S, BRUNONI A R, et al. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature [J]. *Psychother Psychosom*, 2016, 85 (5): 270-288. DOI: 10.1159/000447034.
- [56] SOOD S, JAMES W, BAILON M J. Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2008, 23 (1): 9-17. DOI: 10.1097/

YIC.0b013e3282f1c1ef.

- [57] HOFFMANN P, NEU E T, NEU D. Penile amputation after trazodone-induced priapism: a case report [J] . Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2010, 12 (2) : PCC.09100816. DOI: 10.4088/PCC.09100816gry.
- [58] SHARMA T R. Priapism lasting 19 hours with combined use of trazodone and mirtazapine in a patient with history of successfully tolerating each agent as monotherapy [J] . Prim Care Companion

CNS Disord, 2012, 14 (5) : PCC.12101349. DOI: 10.4088/PCC.12101349.

(收稿日期: 2022-07-11; 修回日期: 2022-08-12)

(本文编辑: 崔莎)