

Iwona Koszewska

Interakcje nowych leków przeciwdepresyjnych

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Do dziś utrzymuje się podział leków przeciwdepresyjnych na tradycyjne, klasyczne tj. o budowie trójpierścieniowej oraz nowe, atypowe, czasem ogólnie nazwane lekami drugiej generacji. Jest to grupa dość już liczna, bardzo zróżnicowana, wspólną cechą jest brak wpływu na układ cholinergiczny, główny mechanizm działania dotyczy jednego lub dwóch układów neuroprzekazników.

Ze względu na budowę lub mechanizm działania wyróżnia się grupę leków dwupierścieniowych (wiloksazyna), czteropierścieniowych (mianseryna, maprotylina), grupę selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, citalopram), selektywne inhibitory wychwytu noradrenaliny (reboksetyna), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna, milnacipram), działające na układ noradrenergiczny i serotonergiczny na drodze innych mechanizmów (mirtazapina), selektywne i odwracalne inhibitory monoaminoooksydazy (moklobemid) oraz lek atypowy – nie mieszczący się w wymienianych podziałach – tianeptynę. Wszystkie te leki mają bardziej selektywny mechanizm działania, co przesądza o lepszej tolerancji, mniejszym ryzyku objawów niepożądanych, a także w sposób istotny o mniejszym ryzyku niebezpiecznych interakcji z innymi lekami, zwłaszcza farmakodynamicznych.

Tak jak leki trójpierścieniowe, wszystkie nowe leki przeciwdepresyjne są prawie w całości metabolizowane w wątrobie (na drodze głównie częściowej lub całkowitej oksydacji przy udziale CYP2D6 i 2C19) przed eliminacją z ustroju, za wyjątkiem milnacipramu, który w większości wydalany jest przez nerki w formie niezmienionej i tianeptyny, której metabolizm zachodzi w wątrobie na drodze beta-oksydacji.

W zakresie interakcji typu farmakokinetycznego nowe leki są bardzo zróżnicowane np. leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SI-5HT) wywierają silny wpływ inhibicyjny na układ cytochromu P450, grupa selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – wpływ bardzo słaby lub znikomy.

Leki nowe, uważane ogólnie za leki bezpieczniejsze niż trójpierścieniowe, mają mniej poznanych i opisanych interakcji, mimo to zalecana jest monoterapia, przestrzeganie zasad zmian kuracji przy niektórych preparatach (wenlafaksyna, moklobemid) i ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

niektórych leków psychotropowych, gdyż stale pojawiają się nowe dane o zaisnialych interakcjach w praktyce klinicznej.

Z uwagi na duże zróżnicowanie grup i preparatów interakcje zostaną omówione w odniesieniu do poszczególnych leków, za wyjątkiem grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny, będącej tematem osobnego opracowania.

Przy każdym leku starano się przedstawić podstawowe dane farmakologiczne: farmakodynamiczne i kinetyczne (absorpcja, wiązanie z białkami, metabolizm, drogi eliminacji), ich znaczenie w przypadku interakcji już opisanych jak i tych prawdopodobnych, bo są one w różnym stopniu poznane.

W opracowaniu korzystano z podstawowych monografii i podręczników oraz z bazy danych Medline z ostatnich lat:

1. Ayd F.J.Jr.: *Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neurosciences*, Williams & Wilkins, 1995.
2. Bazire S.: *The professionals' Pocket Handbook & Aide Memoire*. Quay Books, 1999.
3. Ciraulo d.A., Shader R.I., Greenblatt D.J., Creelman W.: *Drug Interactions in Psychiatry*, Second edition. Williams & Wilkins, 1995.
4. *Drug Information for Health Care Professionals*, vol. I. USPDI, 1998, 18th Edith, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, 1998.
5. *Physician's Desk Reference*, 52 edition. 1998
6. Pużyński S., Kostowski W.: *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL. 1996
7. Stockley I.H.: *Drug Interactions. A source of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. Third edition. Blackwell Science, 1994.

Bupropion

Neurochemiczny mechanizm działania leku nie jest do końca poznany. Wiadomo, że bupropion hamuje wychwyt dopaminy, słabo wpływa na wychwyt neuronalny serotoniny i noradrenaliny, nie działa cholinolitycznie.

Cechy farmakokinetyczne podano w tabeli 1.

Bupropion obniża próg drgawkowy (częstość dużych napadów 4/1000 przy dawce 450 mg/d) i z tego powodu niebezpieczne jest łączenie kuracji bupropionem z innymi lekami także obniżającymi próg drgawkowy (niektóre leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki) (10).

Mimo że brak jest danych o wpływie hamującym bupropionu na izoenzymy P450, to jednak są pewne sugestie, że dalsze przemiany metabolitów bupropionu mogą być związane z CYP2D6 (7). Są dane o podwyższeniu ilości metabolitów bupropionu w toku jednoczesnego stosowania fluoksetyny w porównaniu z okresem monoterapii (1, 7, 13) czy imipraminy i jej metabolitów (15, 16).

Dane z piśmiennictwa na temat klinicznych skutków interakcji bupropionu i fluoksetyny nie są jednoznaczne. Kojarzenie takie zostało wykorzystane

Tabela 1. Podstawowe cechy farmakokinetyczne bupropionu

Cecha	Bupropion
Absorbcja	Powolna
Wiązanie z białkami (%)	80%
Metabolizm	W wątrobie substrat dla CYP2C8/9
Metabolity	Cztery aktywne metabolity: główny hydroksybupropion (10 razy silniejszy od bupropionu), erytroaminoalkohol, threoaminoalkohol i erytroaminodiol
Wpływ na CYP P450	Brak danych o wpływie hamującym Możliwy wpływ indukujący CYP2B6
Eliminacja – okres półtrwania	14 h, metabolity 8-24 h
Drogi eliminacji	87% z moczem, 10% z kałem, 0,5% w postaci niezmienionej

w leczeniu depresji niereagujących na fluoksetynę (2, 9, 13, 14) oraz u osób z objawami dysfunkcji seksualnych spowodowanych lekami z grupy SI-5HT (6). W badaniach kontrolowanych u chorych niereagujących wcześniej na leczenie fluoksetyną, po dołączeniu bupropionu, wykazano istotną lub umiarkowaną poprawę u 10 z 22 chorych (14). Kuracja skojarzona była zwykle dobrze tolerowana, choć stwierdzono 3–8-krotny wzrost ilości metabolitów bupropionu. U kilku chorych wystąpiły ostre objawy pozapiramidowe (14). Są też opublikowane pojedyncze prace o innych klinicznych skutkach kuracji skojarzonej (fluoksetyna i bupropion): opisano wystąpienie ostrej psychozy u mężczyzny po podaniu bupropionu i wcześniejszym odstawieniu fluoksetyny (19), o wystąpieniu w podobnej sytuacji objawów lęku, paniki i maniakałnych (21) oraz wystąpienie dużego napadu drgawkowego w toku kuracji skojarzonej (3). Powyższe dane sugerują zahamowanie przemian metabolicznych bupropionu i pod wpływem fluoksetyny i wpływ toksyczny wysokiego stężenia bupropionu lub jego metabolitów.

Niekorzystne interakcje mogą wystąpić podczas łącznego przyjmowania leków indukujących enzymy wątrobowe – karbamazepiny, cymetydyny, fenobarbitalu czy fenytoiny (10, 17, 18) polegające na wzmożeniu metabolizmu bupropionu.

W wyniku interakcji karbamazepiny stwierdzono obniżenie poziom bupropionu we krwi i podwyższa poziom hydroksybupropionu (1), co świadczy, że bupropion jest induktorem CYP2D6 (6, 7), natomiast kwas walproinowy nie zmienia poziomu bupropionu we krwi, ale podwyższa poziom hydroksybupropionu, co sugeruje zahamowanie metabolizmu tego metabolitu (6, 7). W toku stosowania fenytoiny i bupropionu stwierdzono wydłużenie klirensu fenytoiny, wydłużenie biologicznego okresu półtrwania (18), co wskazuje na zahamowanie enzymatycznego metabolizmu fenytoiny.

W badaniach nad wzajemnym wpływem alkoholu i bupropionu na cechy kinetyczne nie stwierdzono istotnego oddziaływania. Opisano, że podanie

100 mg bupropionu z alkoholem (32 ml) blokowało upośledzanie wrażliwości słuchowej powodowanej przez sam alkohol (4, 12).

W toku łącznego stosowania bupropionu z amantadyną czy lewodopa wystąpiły objawy niepożądane mogące świadczyć o interakcji farmakodynamicznej. Zalecana jest ostrożność przy łącznym stosowaniu bupropionu i agonistów dopaminy nawet w małych dawkach ze względu na możliwość potencjalizacji efektów dopaminergicznych i ryzyko zaburzeń świadomości (*delirium*) (5, 8).

Jednoczesowe podawanie bupropionu i lewodopa może powodować nasilenie objawów niepożądanych (nudności, wymioty, pobudzenie, zmęczenie i drżenie) (5, 15, 20).

IMAO

Stosowanie bupropionu i IMAO jest przeciwwskazane przez producenta. Zalecane jest zastosowanie 14d-niowej przerwy po kuracji IMAO przed wdrożeniem bupropionu.

Badania na zwierzętach wykazały duże ryzyko zatrucia bupropionem (podczas stosowania fenelzyny) (10, 15).

Inne leki

W piśmiennictwie można spotkać opisy korzystnego łączenia yohimbiny i bupropionu w celu zniesienia objawu ubocznego bupropionu w postaci anorgazmii (11).

Podsumowanie

Dane na temat interakcji bupropionu i innych leków są niepełne, sugerują jednak możliwość wystąpienia poważnych powikłań (napadów drgawkowych podczas łącznego stosowania fluoksetyny, innych leków przeciwdepresyjnych, neuroleptyków), zaburzeń świadomości (w czasie przyjmowania agonistów dopaminy), objawów toksycznych z powodu zahamowania metabolizmu innych leków (leki przeciwpadaczkowe, cymetydyna). Z tych powodów zalecane jest uważne i stopniowe podnoszenie dawki bupropionu podczas stosowania innych leków wiążących się z ryzykiem niekorzystnych interakcji.

Maprotylina

Maprotylina wzmacnia przekaznictwo noradrenergiczne w OUN blokując wychwyt zwrotny NA. Słabo wpływa na receptory H1 i H2 oraz na receptor muskarynowy.

Maprotylina wykazuje podobieństwo farmakologiczne do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Obniża próg drgawkowy. Cechy farmakokinetyczne podano w tabeli 2.

Maprotylina jest czteropierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym, ale pod względem mechanizmów działania jest zbliżona do leków trójpierścieniowych,

Tabela 2. Podstawowe cechy farmakokinetyczne maprotyliny

Cecha	Maprotylina
Absorbcja	Całkowita
Wiązanie z białkami (%)	88%
Metabolizm	W wątrobie
Metabolity	Glukuroniany (nieaktywne) i desmetymaprotylina (aktywna)
Wpływ na CYP P450	Bez wpływu
Eliminacja – okres półtrwania	51 h 60–90 h metabolity
Drogi eliminacji	65% w moczu, głównie jako glukuroniany, 30% w kale

z tego wynikają również podobieństwa w zakresie interakcji z innymi grupami leków – o mechanizmach cholinolitycznych, z lekami sympatykomimetycznymi, przeciwnadciśnieniowymi, obniżającymi próg drgawkowy i in. (4, 11).

Leki wykazujące wpływ cholinolityczny

Interakcje z lekami o działaniu cholinolitycznym (leki antyhistaminowe, TLPD, fenotiazynowe neuroleptyki, kłozapina, tioksanteny, leki przeciwparkinsonowskie) mogą dotyczyć wpływu na o.u.n. oraz wpływu obwodowego (jelita, pęcherz); zwiększać efekt cholinolityczny maprotyliny i nasilić objawy niepożądane, zwiększyć ryzyko napadów drgawkowych. Dawka maprotyliny powinna być odpowiednio dostosowana, zalecane jest monitorowanie poziomów leków oraz stopniowe podnoszenie i odstawianie dawki (7, 10). Opisano wystąpienie poważnej arytmii w toku leczenia tiorydazyną i maprotyliną (10).

Maprotylina wraz z kłomipraminą (we wlewie dożylnym) znalazła zastosowanie w leczeniu depresji lekoopornych (8). Zalecana jest kontrolowane prowadzenie takiej kuracji (pomiar ciśnienia krwi, tętna).

Leki sympatykomimetyczne

Łączne stosowanie maprotyliny i leków sympatykomimetycznych (adrenalina, noradrenalina, izoprenalina, efedryna, fenylefryna – w różnych drogach podawania, jako krople do nosa, leki znieczulające miejscowo) może nasilić efekt sercowo-naczyniowy tych leków i spowodować znaczny wzrost ciśnienia krwi, arytmie, tachykardię, hipertermię (5,10).

Leki antyarytmiczne

Stosowanie leków antyarytmicznych (disopiramid, prokainamid, guanetydyna) podczas kuracji maprotyliną może spowodować epizody arytmii, zaburzenia przewodnictwa. Nie zaleca się łączenia maprotyliny z lekami typu guanetydyny z powodu możliwości działania synergistycznego cholinolitycznego (zależnego także od dawki) (6, 10).

Leki przeciwnadciśnieniowe

Maprotylina może nasilić efekt hipotensyjny leków działających ośrodkowo (klonidyna, guanetydyna, betanidyna, metyl-dopa, rezerpina, guanadrel) (10). Chory wymagający kuracji obniżającej ciśnienie krwi powinien stosować leki moczopędne, rozszerzające naczynia w toku kuracji z maprotyliną. Łączne stosowanie beta-adrenolityków powoduje podwyższenie poziomu maprotyliny we krwi. Propranolol hamując hydralazę wątrobową może zwiększyć biodostępność maprotyliny poprzez zmniejszenie przepływu przez wątrobę (efekt kardionaczyniowy) i zmniejszenie metabolizmu maprotyliny (12). Opisano zaburzenia świadomości u chorego otrzymującego oba leki, a także u chorego dobrze tolerującego kurację maprotyliną (120 mg/d) po dołączeniu propranololu (120 mg/d) (9).

Leki obniżające próg drgawkowy

Stosowanie maprotyliny oraz innych leków obniżających próg drgawkowy (inne leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki), nagłe odstawienie benzodiazepin, picie alkoholu może przyczynić się obniżenia progu drgawkowego i wystąpienia napadu drgawkowego (10).

Leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenytoina, barbiturany

Łączne stosowanie karbamazepiny i maprotyliny może nasilić efekt depresyjny w o.u.n., osłabiać działanie przeciwdrgawkowe karbamazepiny, obniżać próg drgawkowy, w związku z tym dawka karbamazepiny powinna być odpowiednio modyfikowana. Czasem może wystąpić potencjalizacja efektu cholinolitycznego i zaburzenia świadomości (majaczenie). W czasie łącznego stosowania z barbituranami lub fenytoiną może obniżyć się poziom maprotyliny we krwi, natomiast podczas stosowania fenytoiny lub karbamazepiny – podwyższyć stężenie tych leków i narosnąć występowanie objawów ubocznych (3, 7).

Tabela 3. Interakcje maprotyliny z innymi lekami

Obniżenie stężenia maprotyliny we krwi	Podwyższone stężenia maprotyliny we krwi	Podwyższone stężenia leków we krwi podczas stosowania maprotyliny lub potencjalizacja działania	Uwagi
Leki indukujące enzymy mikrosomalne: Barbiturany Fenytoina Estrogeny (w tym doustne leki antykoncepcyjne)	Metylfenidat Fluwoksamina Fluoksetyna Hormony tarczycy Cymetydyna Propranolol	Fenytoina Karbamazepina Leki przeciwzakrzepowe (kumaryna, warfaryna) Leki przeciwcukrzycowe (doustne, insulina)	Maprotylina hamuje metabolizm kumaryny – zwiększenie działania przeciwzakrzepowego Wzmocnienie działania hipoglikemicznego

W tabeli 3 zawarte podano dane o interakcjach innych leków z maprotyliną, powodujące zmiany poziomów leków kojarzonych lub maprotyliny i związane z tym osłabienie lub potencjalizację działania.

Podsumowanie

Stosowanie maprotyliny i łączne podawanie innych leków wymaga od lekarza ostrożności i kontrolowania:

- czasu protrombinowego w przypadku kuracji lekami przeciwzakrzepowymi
- poziomu cukru u chorych na cukrzycę podczas stosowania leków przeciwcukrzycowych (doustnych i insuliny)
- ciśnienia krwi, tętna, ekg w czasie stosowania leków wykazujących wpływ cholinolityczny, leków sympatykomimetycznych, przeciwnadciśnieniowych, hormonów tarczycy (ryzyko działania kardi toksycznego)
- oceny ryzyka napadów drgawkowych (inne leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, alkohol, odstawienie benzodiazein)

Poziom maprotyliny powinien być monitorowany i dawka modyfikowana w razie zmiany stężenia w toku łącznego przyjmowania:

- cymetydyny
- SI-5HT (2)
- leków przeciwdrgawkowych
- leków antykoncepcyjnych

Nie zaleca się skojarzonego leczenia IMAO i maprotyliną, bowiem u kilku pacjentów opisywano groźne powikłania (hipertermię, napady drgawkowe, przełom nadciśnieniowy). Zaleca się 2-tygodniową przerwę między kuracją IMAO i maprotyliną (1).

Mianseryna

Mechanizm działania jest złożony: lek wzmacnia uwalnianie noradrenaliny poprzez blokowanie receptorów presynaptycznych alfa₂, blokuje receptory 5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, aktywne metabolity działają też na drodze hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny. Lek ma silne działanie antyhistaminowe, słabe cholinolityczne.

Mianseryna może obniżać próg drgawkowy (19).

Dane o cechach farmakokinetycznych zawiera w tabela 4.

Mianseryna jest lekiem przeciwdepresyjnym stosowanym w monoterapii często u chorych w podeszłym wieku z uwagi na brak wpływu na układ sercowo-naczyniowy, w terapii skojarzonej w depresji lekoopornej oraz w schizofrenii.

Potencjalizacja efektu klinicznego w depresji lekoopornej dotyczy kojarzenia mianseryny z:

- TLPD (10): imipraminą (7), klomipraminą (19)
- SI-5HT (2)
- Litem (13))
- Nieselektywnymi IMAO: izokarboksazyd (16), tranilcypromina (5)

Tabela 4. Podstawowe cechy farmakokinetyczne mianseryny (9)

Cecha	Mianseryna
Absorbpcja	70% absorbowane jest z jelit
Wiązanie z białkami (%)	90%
Metabolizm	W wątrobie
Metabolity	Aktywne metabolity: demetylomianseryna I 8-hydroksymianseryna
Wpływ na CYP P450	Bez wpływu
Eliminacja – okres półtrwania	17–32 h
Drogi eliminacji	Z moczem 70%, z kałem, 1–2% w postaci niezmienionej

- Moklobemidem (19)
- Oraz z różnymi neuroleptykami (11) (w schizofrenii z objawami negatywnymi)

We wszystkich przytoczonych wyżej pracach wykazano, że skuteczność (14) i tolerancja kuracji skojarzonej była dobra, nie obserwowano objawów niepożądanych (18).

Mianseryna nie wykazuje niekorzystnych interakcji w toku jednoczesnego stosowania z innymi lekami:

- Nadciśnieniowymi (propranololem, hydralazyną, klonidyną, guanetydyną, betanidyną, metyldopa) (3). Nie stwierdzono działania antagonistycznego działania mianseryny na efekt obwodowy leków nadciśnieniowych.
- Przeciwwątrobowymi (fenpropionem) (6). W kazuistycznej pracy (20) opisano wzrost czasu protrombinowego u chorego przyjmującego warfarynę po 7 dniach stosowania mianseryny (10 mg/d).
- Sympatykomimetycznymi (1, 4). Po 2 tygodniach stosowania mianseryny w dawce 60 mg dziennie u chorych depresyjnych nie obserwowano zmiany wpływu presyjnego noradrenaliny i tyraminy na ciśnienie krwi.
- Doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (7).

Podczas łącznego podawania mianseryny i leków przeciwdrgawkowych (fenytoiny, fenobarbitanu lub karbamazepiny) może wystąpić obniżenie poziomu mianseryny we krwi wskutek wzmożonego metabolizmu mianseryny w wątrobie pod wpływem indukowanych przez leki przeciwdrgawkowe izoenzymów CYP3A3/4. Stwierdzono, że okres biologicznego półtrwania mianseryny zmniejsza się o 75% (do 4,8 h), a stężenie mianseryny we krwi – o 70% (8, 12, 15).

Stwierdzono natomiast nasilenie sedacji i senności podczas stosowania mianseryny z benzodiazepinami (19) lub alkoholem (17, 19).

Podsumowanie

Mianseryna może być bezpiecznie kojarzona z innymi lekami. Kuracja skojarzona z innymi lekami przeciwdepresyjnymi i litem zalecana jest w leczeniu depresji lekoopornej. Podczas stosowania mianseryny i leków przeciw-

drgawkowych może nastąpić obniżenie stężenia mianseryny we krwi i z tego powodu jest celowe monitorowanie kuracji oraz dostosowanie dawki tego leku. Nie obserwowano interakcji między mianseryną i lekami przeciwnadciśnieniowymi, sympatykomimetycznymi, przeciwzakrzepowymi. Łączne stosowanie mianseryny z benzodiazepinami może powodować nadmierną sedację.

Milnacipram

Mechanizm działania polega na potencjalizacji neuroprzeżywalności w o.u.n. poprzez zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Lek jest mieszaniną stereoizomerów. Cechy farmakokinetyczne podane są w tabeli 5.

Tabela 5. Podstawowe cechy farmakokinetyczne milnacipramu (1, 2, 3, 4)

Cecha	Milnacipram
Absorbcja	> 85% jest absorbowane
Wiązanie z białkami (%)	13%
Metabolizm	W wątrobie minimalny 50–60% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem
Metabolity	Metabolity nieaktywne (głównie związki glukuronowe)
Wpływ na CYP P450	Brak wpływu
Eliminacja – okres półtrwania	8–10 h
Drogi eliminacji	Z moczem 90%

Milnacipram jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym o odmiennym działaniu farmakodynamicznym, a także cechach farmakokinetycznych. Nie jest metabolizowany w wątrobie, w znacznym odsetku wydalany z moczem w postaci niezmienionej, nie ma aktywnych metabolitów, nie wpływa na układ cytochromu P450, wykazuje bardzo małe powinowactwo do białek osocza (13%). Cechy te ograniczają możliwość licznych interakcji farmakokinetycznych.

Na podstawie badań stwierdzono, że w toku podawania milnacipramu i karbamazepiny (induktor enzymów mikrosomalnych), a także pod wpływem lewomepromazyny (inhibitor enzymów wątrobowych) nie zmienia się istotnie stężenie milnacipramu we krwi (wahania stężenia poniżej 20%), nie zachodzi potrzeba modyfikowania dawki milnacipramu (1). Kojarzenie milnacipramu z lorazepamem i litem okazało się bezpieczne (1). Producent podaje, że łączenie milnacipramu z digoksyną jest przeciwwskazane, gdyż stwierdzono niekorzystną interakcję na poziomie farmakodynamicznym (1).

Podsumowanie

Milnacipram jest lekiem nowym, nie jest metabolizowany w wątrobie. Mimo nie stwierdzonych interakcji z innymi lekami (poza digoksyną) należy

zachować ostrożność podczas łączenia tego leku z innymi, np. litem z uwagi na eliminację nerkową milnacipramu.

Mirtazapina

Mirtazapina wzmacnia neurotransmisję noradrenergiczną i serotonergiczną w o.u.n. w drodze blokowania receptora noradrenergicznego alfa₂ i receptora serotonergicznego, mianowicie pobudza receptor 5HT₁ i blokuje przekąźnicstwo zależne od receptorów 5HT₂ (forma racemiczna (+)) oraz 5HT₃ (enancjomer (-)) (1, 2, 6, 9, 10, 13, 14).

Cechy farmakokinetyczne podano w tabeli 6.

Tabela 6. Podstawowe cechy farmakokinetyczne mirtazapiny (9, 10, 11, 12)

Cecha	Mirtazapina
Absorbcja	> 50% jest absorbowane
Wiązanie z białkami (%)	85%
Metabolizm	W wątrobie Demetylacja i oksydacja przy udziale CYP3A4 Hydroksylacja przy udziale CYP2D6 i CYP1A2
Metabolity	Demetylmirtazapina – słabo aktywny metabolit 10% aktywności mirtazapiny
Wpływ na CYP P450	Inhibitor CYP1A2 (bardzo słaby) Inhibitor CYP2D6 (bardzo słaby/zerowy) Inhibitor CYP3A3/4 (bardzo słaby/zerowy)
Eliminacja – okres półtrwania	20–40 h
Drogi eliminacji	Z moczem 85% (w tym 4% w postaci niezmienionej) Z kałem 15%

Mirtazapina ma bardzo słaby wpływ inhibicyjny na izoenzymy CYP1A2, 2D6, 3A3/4 *in vitro*, nie ma też danych, aby wpływ mirtazapiny na omawiane enzymy występował *in vivo* (2, 3, 4, 5, 6, 15).

Łączne stosowanie mirtazapiny i diazepamu nie zmieniało metabolizmu obu leków (12), nie wykazano też zmiany absorpcji alkoholu pod wpływem mirtazapiny (10). Nie mniej podczas łącznego przyjmowania mirtazapiny i diazepamu lub alkoholu może wystąpić pogorszenie funkcji poznawczych i sprawności psychomotorycznej, głównie w związku z nadmierną sedacją (6, 7, 10, 12).

Wstępne badania na temat interakcji mirtazapiny i TLPD nie wykazały braku wpływu mirtazapiny na poziom dezipraminy we krwi (10, 11).

Obserwowano wystąpienie psychozy u osoby przewlekle przyjmującej lewodopa z powodu choroby Parkinsona po dodaniu mirtazapiny, po podaniu małych dawek klozapiny objawy ustąpiły (8).

Producent zaleca 2-tygodniową przerwę między zakończeniem kuracji IMAO i podaniem mirtazapiny (10).

Moklobemid

Moklobemid jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy typu A, hamuje metabolizm noradrenaliny, serotoniny, dopaminy, co prowadzi do wzmożenia przekazywania serotoninegicznego i noradrenergicznego. Wpływa również na metabolizm tryptaminy, oktapaminy. Lek nie wpływa na próg drgawkowy (10).

Tabela 7. Podstawowe cechy farmakokinetyczne moklobemidu

Cecha	Moklobemid
Absorbcja	> 95%, biodostępność 40–80%
Wiązanie z białkami (%)	50%
Metabolizm	W wątrobie substrat CYP2C19
Metabolity	W drodze oksydacji, hydroksylacji i deaminacji powstaje ok. 20 metabolitów (część aktywna)
Wpływ na CYP P450	Inhibitor CYP1A2 i 2D6
Eliminacja – okres półtrwania	1–2 h
Drogi eliminacji	Nerki, 1% w postaci niezmienionej

Przeprowadzono liczne badania u zwierząt i ludzi w zakresie interakcji moklobemidu, z których wynika istotnie większe bezpieczeństwo łączenia moklobemidu z innymi lekami w porównaniu z tradycyjnymi IMAO (nieodwracalnymi i nieselektywnymi). W opracowaniu tym przedstawiony jest przegląd piśmiennictwa na temat interakcji moklobemidu z lekami psychotropowymi, innymi lekami stosowanymi w ogólnej praktyce lekarskiej, ze szczególnym uwzględnieniem interakcji groźnych dla życia oraz z takimi substancjami jak alkohol i pokarmami zawierającymi tyraminę.

Leki psychotropowe

Neuroleptyki

Wzajemny wpływ neuroleptyków i moklobemidu oraz bezpieczeństwo takich kuracji złożonych analizowano u 110 chorych, którzy przyjmowali moklobemid w dawce 150–400 mg/d oraz neuroleptyk (lewomepromazyna, tiorydazyna, kłozapina, pipamperon, protipendyl, chlorpromazyna, sulpiryd, klopentiksol, acepromazyna, aceprometazyna, trimeprazyna, klotiapina, chlorprotiksen, cjamemazyna, haloperidol, fluspirylen, flufenazyna, penfluridol, bromperidol, flupentiksol). Tolerancję kuracji skojarzonej u 84% chorych oceniono jako dobrą lub bardzo dobrą. U pozostałych obserwowano objawy uboczne takie jak: spadki ciśnienia krwi, tachykardia, senność, sedacja, drżenie, zaparcia występowały częściej niż podczas monoterapii moklobemidem czy neuroleptykiem. Nie stwierdzono zmian w EKG i badaniach laboratoryjnych. Jak piszą

autorzy, objawy uboczne nie miały znaczenia klinicznego, świadczą o synergistycznym działaniu moklobemidu i neuroleptyków (1).

Niewystępowanie niekorzystnych interakcji potwierdzono też w badaniu, w którym chorym z depresją lekooporną podawano moklobemid (450 mg/d) oraz tiorydazynę (100 mg/d). Istotną poprawę kliniczną uzyskano u 74% leczonych, tolerancja kuracji była dobra (20).

Benzodiazepiny

Z przeprowadzonej metaanalizy z podwójnie ślepą próbą u 879 chorych (z 31 ośrodków) wynika, że nie występują istotne interakcje farmakologiczne między moklobemidem i benzodiazepinami. Stwierdzono, że u 83,2% chorych leczonych kuracja skojarzoną i 87,7% chorych leczonych tylko moklobemidem tolerancja była bardzo dobra, bez objawów niepożądanych (1).

Leki przeciwdepresyjne

Dołączenie leku przeciwdepresyjnego do moklobemidu jest metodą leczenia depresji lekoopornej stosowanej przez niektórych autorów (37).

U 58% chorych leczonych moklobemidem 600 mg/d i różnymi TLPD przez 5 tygodni (31) oraz u 58% leczonych przez 6 miesięcy (8) stwierdzono istotną poprawę stanu psychicznego (redukcja liczby punktów w Skali Depresji Hamiltona o ponad 50%). W innej pracy taką poprawę stwierdzono u 38% leczonych moklobemidem i fluwoksaminą (18). Autorzy przytoczonych badań nie stwierdzili poważnych interakcji.

Najgroźniejszym opisanym powikłaniem kuracji skojarzonej moklobemidu i innego leku przeciwdepresyjnego jest zespół serotoninowy (opisy kazuistyczne), niekiedy śmiertelny (26).

TLPD

W piśmiennictwie często przytaczane są dwie prace, których autorzy badali potencjalne interakcje pomiędzy moklobemidem i TLPD (1). W pierwszej pracy badano 21 osób, u 7 chorych po 2 tygodniach stosowania moklobemidu w dawce 300 mg/d po 0–3 dniach przerwy podano amitryptylinę we wzrastających dawkach do 150 mg/d, u 4 chorych nie stosowano przerwy, zaś u 10 chorych kuracja skojarzona była od początku. We wszystkich badanych grupach stwierdzono bardzo dobrą tolerancję, bez objawów niepożądanych.

W drugiej pracy (u 11 osób) badano wrażliwość na tyraminę u chorych przyjmujących moklobemid, dezipraminę lub oba leki łącznie. W grupie chorych przyjmujących dezipraminę i moklobemid stwierdzono mniejszą wrażliwość na tyraminę, lecz poza tym tolerancja kuracji skojarzonej była dobra, nie występowały objawy uboczne (29).

Dalsze badania potwierdziły dobrą tolerancją TLPD i moklobemidu stosowanych łącznie (8). Natomiast Dingemanse – autor pracy (15), w której podawano moklobemid (300 mg/d) po odstawieniu amitryptyliny (75 mg/d) lub klomipraminy (100 mg/d) stosowanych przez 14 dni, zaleca aby zachować co najmniej 24-godzinną przerwę przed podaniem moklobemidu.

Do wystąpienia zespołu serotoninowego w toku stosowania moklobemidu i klomipraminy może dojść w wyniku przedwczesnej zmiany leków bez zachowanej przerwy (22, 43), w wyniku przedawkowania leków (19, 36, 43) lub przyjmowania leków w dawkach terapeutycznych (11, 43). Należy unikać łączenia moklobemidu z klomipraminą (35), choć wg niektórych autorów kuracja łączona moklobemidu z innymi TLPD oraz brak zachowania okresu przerwy nie niesie ze sobą ryzyka (1, 4, 14, 15, 17, 18, 28, 42, 46). Badania prowadzone były jednak na małych grupach wybranych populacji (2).

SI-5HT

Badano wpływ moklobemidu i fluwoksaminy u 25 zdrowych ochotników (1). Trzech z nich przerwało eksperyment z powodu nudności i pojawienia się lęku, reszta badanych dobrze tolerowała leki przez okres 7–10 dni. W innych badaniach również stwierdzono dobrą tolerancję leczenia skojarzonego moklobemidem i SI-5HT (4, 18, 28, 34, 46). Natomiast podczas stosowania moklobemidu (do 600 mg/d) oraz paroksetyny lub fluoksetyny (20 mg/d) przez 6 tygodni u chorych z depresją stwierdzano objawy nietolerancji takie jak: bezsenność, bóle i zawroty głowy, nudności, wysychanie w jamie ustnej, mioklonie. Nie obserwowano w tych badaniach zespołu serotoninowego (25). Inne badania dotyczące kojarzenia moklobemidu z SI-5HT wydawały się potwierdzać, że jest to skojarzenie bezpieczne i dobrze tolerowane (3, 17, 18, 46, 48), chociaż zalecano uwagę i monitorowanie kuracji. Badania przeprowadzone były na małych i wybranych populacjach (26).

Kazuistyczne opisy zespołu serotoninowego dotyczą przedawkowania moklobemidu i/lub SI-5HT (11), stosowania dawki terapeutycznej bez zachowania przerwy po kuracji fluoksetyną (długi okres półtrwania) (5), zażycia wraz z wieloma innymi lekami (36), w tym w połączeniu z klomipraminą (43). Opisano przypadki śmiertelne w wyniku zażycia moklobemidu i fluoksetyny lub citalopramu (7, 32). Moklobemid w dawce powyżej 600 mg/d traci swoją selektywność i stąd dodatkowe niebezpieczeństwo interakcji.

Inne leki przeciwdepresyjne

Obserwowano zespół serotoninowy u osoby przyjmującej wenlafaksynę po kuracji moklobemidem (39).

Lit

Badano 50 osób, u których do terapii litem został dołączony moklobemid (150–675 g/d) w okresie 3–6 tygodni. Nie stwierdzano objawów ubocznych, dobrą tolerancję, brak zmian w EKG, w badaniach laboratoryjnych oraz pomiarach tętna i ciśnienia krwi w porównaniu z monoterapią moklobemidem (1).

Leki przeciwparkinowskie

Nie stwierdzono niekorzystnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania moklobemidu i preparatów złożonych z lewodopa i obwodowego inhibitora dekarboksylazy (6, 27), natomiast łączenie selegiliny i moklobemidu jest

przeciwwskazane (16) z uwagi na potrzebę zachowania reżimu dietetycznego w związku z całkowitym zahamowaniem monoaminooksydazy (35).

Opisano zespół serotoninowy podczas łącznego stosowania moklobemidu i selegiliny w badaniach na zwierzętach (17)

Leki przeciwdrgawkowe

Dane kliniczne na temat interakcji moklobemidu i karbamazepiny pochodzą z opisu 3 chorych, u których stosowano moklobemid i karbamazepinę przez 4 tygodnie. Nie obserwowano objawów nietolerancji (1), lecz ostrożność powinna być zachowana z uwagi na brak udowodnionego bezpieczeństwa takiego skojarzenia.

Opiaty

Należy unikać łączenia moklobemidu z petydyną (21) lub dekspropoksyfenem (24) ze względu na potencjalizację działania, natomiast podawanie morfiny i fentanylu, jeśli jest niezbędne, wymaga ostrożności i dostosowania dawki (1).

Dekstrometorfan

Łączenie moklobemidu z deksstrometorfanem jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (35).

Inne leki

W tabeli 8 zestawiono dane dotyczące innych leków.

Tyramina

Brak jest danych, aby moklobemid potencjalizował efekt presyjny tyraminy w dawkach przeciętnej diety (do 150 mg tyraminy w ciągu doby) (9, 41, 49).

Tabela 8. Bezpieczeństwo łącznego stosowania innych leków i moklobemidu

Kojarzenie bezpieczne	Kojarzyć ostrożnie	Nie kojarzyć [35]
● Antybiotyki [1] ● Digoksyna [48] ● Doustne leki antykoncepcyjne [48] ● Fenpropionumol [48] ● Glibenklamid [48] ● Hydrochlorotiazyd [1] ● Insulina [1] ● Moksonidyna [47] ● Nifedypina [1] ● Zolmitriptan [38]	● Cymetydyna (hamuje metabolizm moklobemidu, zwiększa stężenie we krwi o 100%) – należy zmniejszyć dawkę moklobemidu o połowę [35, 40]. ● Leki sympatykomimetyczne (moklobemid może nasilić i wydłużyć ich czas działania, podnieść RR krwi) [12, 13, 14, 33] ● Metoprolol Stwierdzono niewielkie spadki RR krwi [48]	● Chlorimipramina ● Petydyna ● Dekstropoksyfen ● Dekstrometorfan ● Selegilina

Alkohol

Z licznych badań na temat interakcji moklobemidu i alkoholu wynika, że łączne stosowanie nie prowadzi do interakcji farmakologicznych i nie ma znaczenia klinicznego (6, 44, 45, 48), co nie znaczy że bezpieczne.

Podsumowanie

Wśród wielu badań nad interakcjami moklobemidu z innymi lekami zwracającą uwagę te, które mają znaczenie kliniczne:

- Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego w toku kojarzenia z TLPD (zwłaszcza z kłomipraminą) lub SI-5HT (opisy zejść śmiertelnych)
- Nasilenie objawów niepożądanych podczas kuracji z neuroleptykami
- Potencjalizacja działania opiatów
- Niewielki wpływ presyjny podczas stosowania leków sympatykomimetycznych (ryzyko m.i. podczas znieczulenia operacyjnego)
- Niewielki wpływ hipotensyjny podczas stosowania metoprololu
- Potrzeba zmniejszenia dawki podczas łączenia z cymetydyną
- Bezpieczeństwo podczas jednoczesnego leczenia cukrzycy
- Bezpieczeństwo łączenia z digoksyną
- Dobra tolerancja podczas stosowania leków antykoncepcyjnych

Najgroźniejszym powikłaniem kuracji skojarzonej moklobemidem jest zespół serotoninowy (także w dawkach terapeutycznych) – należy unikać łączenia kłomipraminy i innych leków o silnym działaniu serotoninowym (SI-5HT), a także uważnie zmieniać kurację między tymi lekami. Łączenie moklobemidu z petydyną, dekstropropoksyfenem, dekstrometorfanem, selegiliną jest także przeciwwskazane.

Reboksetyna

Mechanizm działania reboksetyny polega na wybiórczym hamowaniu wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Lek wykazuje słaby wpływ antycholinergiczny (1, 3).

Tabela 9. Podstawowe cechy farmakokinetyczne reboksetyny

Cecha	Reboksetyna
Absorbcja	Szybka
Wiązanie z białkami (%)	97% (z frakcją alfa1 kwasu glukoproteinowego)
Metabolizm	W wątrobie Substrat dla CYP3A4
Metabolity	Nie znane
Wpływ na CYP P450	Bez wpływu na CYP2D6
Eliminacja – okres półtrwania	13 h
Drogi eliminacji	Nerki

Reboksetyna jest mieszaniną (R,R) i (S,S) enantiomerów, z których ten drugi jest silniejszy, ale nie ma między nimi jakościowych różnic farmakokinetycznych (3).

Reboksetyna nie hamuje większości enzymów wątrobowych oraz aktywności monoaminoooksydazy i z tego powodu niektórzy autorzy sądzą (3), że może mieć nawet wpływ zapobiegający reakcji na tyraminę w toku kuracji IMAO. Inni natomiast podają, że powinna być zachowana przerwa 14-dniowa po kuracji IMAO przed zastosowaniem reboksetyny oraz 7-dniowa po leczeniu reboksetyną przed rozpoczęciem stosowania IMAO (1).

Z uwagi na silne wiązanie z białkami osocza może dojść do konkurencyjnego wypierania leków silnie wiążących tę samą frakcją białek (badano dipirydamol, propranolol, lidokainę, imipraminę, chlorpromazynę, także metadon) (1). Stwierdzono, że lorazepam nie wchodzi w interakcje (3), chociaż w innej pracy opisano łagodną lub umiarkowaną nasiloną senność i przemieszczający przyspieszenie tętna (2).

Badano także interakcje reboksetyny i alkoholu (badania u zdrowych ochotników) (4). Stwierdzono, że reboksetyna w dawce 4 mg/d (oraz mniejszej) nie zmienia funkcji poznawczych ani parametrów psychometrycznych i nie działa synergistycznie z alkoholem.

Tianeptyna

Mechanizm działania leku nie jest jasny: tianeptyna wzmaga wychwyt doneuronalny serotoniny, są też dane o nasilaniu uwalniania serotoniny do szczeliny synaptycznej. Nie wpływa bezpośrednio na przewodnictwo noradrenergiczne ani też w innych układach monoaminergicznych (2).

Jak wynika z tabeli 10 tianeptyna jest lekiem atypowym pod wieloma względami, zwłaszcza mechanizmu działania i właściwości kinetycznych. Jej

Tabela 10. Podstawowe cechy farmakokinetyczne tianeptyny

Cecha	Tianeptyna
Absorbcja	Szybka i całkowita
Wiązanie z białkami (%)	95%
Metabolizm	W wątrobie Brak efektu pierwszego przejścia
Metabolity	W wyniku beta-oksydacji bocznego łańcucha: MC5 (pochodna kwasu pentanowego) – czynny metabolit MC3 (pochodna kwasu propionowego)
Wpływ na CYP P450	Brak wpływu
Eliminacja – okres półtrwania	2,5 h (MC 5–7,2 h)
Drogi eliminacji	Przez nerki (głównie metabolity)

główne metabolity powstają na drodze beta-oksydacji bez udziału izoenzymów cytochromu P450 (4), (wcześniej wskazywano na słaby wpływ indukujący niektóre izoenzymy (3)), przy braku metabolizmu tzw. pierwszego przejścia (7). Powyższe cechy istotnie wpływają na ograniczoną liczbę interakcji, ale też jest podkreślana niewystarczająca liczba danych na ten temat (1). Dane z piśmiennictwa ograniczają się do opisów badań na temat interakcji z alkoholem, oksazepamem, lekami silnie wiążącymi białka.

Leki silnie wiążące białka

Tianeptyna silnie wiąże się z białkami osocza (95%), co stwarza ryzyko potencjalnej interakcji z innymi lekami konkurującymi o miejsca wiązania. Wykazano takie ryzyko przy wysokich stężeniach kwasu salicylowego we krwi, natomiast neuroleptyki (cyjamemazyna i lewomepromazyna) oraz anksjolityki (flunitrazepam i oksazepam) nie wywierają takiego konkurencyjnego wpływu. Mimo, że diklofenak silnie wiąże się z białkami osocza, nie wykazuje jednak wpływu konkurencyjnego (8).

Oksazepam

Brak interakcji z oksazepamem został potwierdzony w badaniach na 12 zdrowych ochotnikach, którym podawano przez 4 dni oksazepam w dawce 10 mg i tianeptynę – 12,5 mg (3 razy dziennie). Stwierdzono, że oksazepam nie wpływa na farmakokinetykę tianeptyny i jej dwóch metabolitów i odwrotnie – tianeptyna nie zmienia przemiany oksazepamu. Nie stwierdzono również wpływu tianeptyny na funkcje psychomotoryczne osób, którym podano oksazepam (6).

Alkohol

Stwierdzono, że podczas łącznego podawanie alkoholu i tianeptyny (badania u zdrowych ochotników) zmniejszył się poziom absorpcji tianeptyny z przewodu pokarmowego, nastąpiło obniżenie stężenia we krwi o około 30%, bez wpływu na poziom metabolitu MC5 (5). Dane te wskazują na brak ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych w przypadku przerwania abstynencji u osób uzależnionych od alkoholu, leczonych tianeptyną.

Podsumowanie

Na podstawie dostępnych danych na temat interakcji tianeptyny z innymi lekami można sądzić, że tianeptyna nie wchodzi w istotne interakcje z lekami psychotropowymi, ani też niektórymi innymi lekami metabolizowanymi przy udziale izoenzymów cytochromu P450 oraz alkoholem. Dane te wymagają jednak potwierdzenia nie tylko u zdrowych ochotników, ale przede wszystkim osób leczonych z powodu depresji. Zachowanie ostrożności jest wskazane z powodu atypowych mechanizmów działania leku i braku dostatecznych badań.

Trazodon

Mechanizm działania trazodonu nie jest w pełni poznany, lek hamuje wychwyt zwrotny serotoniny (antagonista receptora $5HT_2$), wywiera wpływ na receptor adrenergiczny α_2 , wtórnie wywiera słabe działanie antycholinergiczne. Trazodon może obniżać próg drgawkowy. Cechy farmakokinetyczne podane są w tabeli 11.

Tabela 11. Podstawowe cechy farmakokinetyczne trazodonu

Cecha	Trazodon
Absorbcja	Dobra
Wiązanie z białkami (%)	89–95%
Metabolizm	W wątrobie intensywna hydroksylacja
Metabolity	Aktywne: m-chlorfenylpiperazyna
Wpływ na CYP P450	Słaby inhibitor CYP2D6 Silny Inhibitor CYP3A4
Eliminacja – okres półtrwania	Dwufazowa: szybka: 3–6 h i wolna: 5–9 h
Drogi eliminacji	Z moczem 75% głównie nieaktywne metabolity Z żółcią 20%

Najważniejsze interakcje trazodonu o znaczeniu klinicznym dotyczą leków działających depresyjnie na o.u.n. oraz alkoholu, leków obniżających ciśnienie krwi, digoksyny, leków przeciwzakrzepowych, a także fenytoiny (5). Podczas stosowania leków o działaniu cholinolitycznym i trazodonu łącznie może występować potencjalizacja efektu cholinolitycznego (5).

Alkohol

Łączne spożywanie alkoholu i trazodonu może nasilić sedację i inne reakcje na alkohol (19).

Digoksyna

Podczas podawania digoksyny i trazodonu może nastąpić wzrost stężenia digoksyny we krwi (nawet o 50%) i objawy zatrucia (nudności, wymioty). Zaleca się monitorowanie poziomu digoksyny (15).

Leki przeciwnadciśnieniowe

Należy brać pod uwagę wzmocnienie efektu hipotensyjnego klonidyny, metyldopa, alkaloidów rauwolfii przy łącznym stosowaniu z trazodonom (5, 18).

Warfaryna i inne leki przeciwzakrzepowe

Opisano chorego, u którego po dołączeniu trazodonu (300 mg/d) do warfaryny wystąpiło skrócenie czasu protrombinowego i normalizacja wyników po odstawieniu trazodonu (8). W innej pracy, u 6 osób przyjmujących hepa-

rynę lub kumarynę i trazodon w dacie 75 mg/d nie stwierdzono zmiany czasu protrombinowego (17).

Leki psychotropowe

Neuroleptyki

W piśmiennictwie znajdują się opisy dwóch chorych, u których wystąpiły zawroty głowy, niestabilny chód i spadki ciśnienia tętniczego krwi po 2 tygodniach łącznego stosowania neuroleptyków (chloropromazyny i trójfluoroperazyny) z trazodonem (2).

Natomiast podczas łącznego podawania tiorydazyny stwierdzono spadek poziomu trazodonu o 25% w porównaniu z monoterapią (17).

Opisano wzmożenie sedacji podczas stosowania z trazodonem innych neuroleptyków (haloperidolu, loksapiny, molindonu, pimozydu, tioksantenów) a także fenotiazyn (5).

Leki przeciwdepresyjne

Łączne stosowanie TLPD czy maprotyliny może przyczynić się do wystąpienia sedacji oraz działania cholinolitycznego leków (5).

SI-5HT

W piśmiennictwie są pojedyncze doniesienia o wystąpieniu zespołu serotoninowego podczas kuracji skojarzonej trazodonem z fluoksetyną (5, 7) oraz paroksetyną (16). Zespół serotoninowy wystąpił także w toku stosowania trazodonu i tryptofanu (14), trazodonu i buspironu (6).

U chorych przyjmujących trazodon i fluoksetynę obserwowano objawy nietolerancji w postaci bólów i zawrotów głowy, sedację w ciągu dnia oraz uczucie zmęczenia (13). Opisano też wystąpienie senności i wzrost stężenia trazodonu we krwi o 31% (1) oraz o 20% (10) u osoby przyjmującej jednocześnie fluoksetynę. W innej pracy przedstawiono senność jako przyczynę przerwania stosowania trazodonu (25–75 mg/noc) u 5 chorych spośród 16 stosujących trazodon i fluoksetynę (12). W toku stosowania małych dawek trazodonu w celu nasennym (25–50 mg/d) oraz sertraliny nie obserwowano objawów niepożądanych (17).

IMAO

Nie znane są opisy interakcji między trazodonem i IMAO, choć zaleca się zachowanie ostrożności przy włączaniu trazodonu po zaprzestaniu stosowania IMAO (9).

Leki przeciwdrgawkowe – fenytoina

Opisano objawy zatrucia fenytoiną po podaniu 500 mg trazodonu u osoby przyjmującej 300 mg fenytoiny (stwierdzono wzrost poziomu fenytoiny we krwi o 50%) (4).

Trójjodotyronina (T3)

W celu wzmocnienia efektu przeciwdepresyjnego trazodonu podawano 25 µg/d trójjodotyroniny, bez efektów ubocznych (3).

Elektrowstrząsy

W czasie stosowania EW i kuracji trazodonem obserwowano przedłużenie napadu drgawkowego oraz stan padaczkowy (11).

Podsumowanie

W piśmiennictwie brak jest szerszych badań kontrolowanych dotyczących interakcji trazodonu z innymi lekami i większość informacji dotyczy obserwacji kazuistycznych. Wynika z nich, że niebezpieczne są połączenia, podczas których może dojść do wzmocnienia przekąźnictwa serotoninerгіcznego (trazodon + SI-5HT).

Wenlafaksyna

Mechanizm działania polega na potencjalizacji neuroprzekąźnictwa w OUN poprzez zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny oraz słaby wpływ hamujący wychwyt dopaminy.

Cechy farmakokinetyczne leku podano w tabeli 12 (5, 15, 17).

Tabela 12. Podstawowe cechy farmakokinetyczne wenlafaksyny

Cecha	Wenlafaksyna
Absorbpcja	Przynajmniej 92% jest absorbowane
Wiązanie z białkami (%)	25–30% metabolit: 18–42%
Metabolizm	W wątrobie Substrat dla CYP3A3/4
Metabolity	Po oksydacji (CYP2D6) – O-desmetylowenlafaksyna Po demetylacji (CYP3A4) – N-desmetylowenlafaksyna Aktywność metabolitów równa wenlafaksynie
Wpływ na CYP P450	Bardzo słaby inhibitor CYP2D6 Słaby wpływ inhibicyjny na 1A2, 2C9/10/19, 3A4
Eliminacja – okres półtrwania	3–5 h metabolit: 11 h
Drogi eliminacji	Z moczem 87%, z kałem 13%, 4% w postaci niezmienionej

Właściwości farmakologiczne wenlafaksyny limitują liczbę i rodzaj interakcji z innymi lekami. Wenlafaksyna w małym stopniu wiąże się z białkami osocza (20–30%), zatem podawanie jej z lekami o dużym powinowactwie do białek nie powinno podwyższać poziomu tych leków we krwi.

Z uwagi na słaby lub bardzo słaby hamujący wpływ wenlafaksyny na poszczególne izoenzymy systemu cutochromu P450 także nie dochodzi do interakcji z lekami, których biotransformacja zachodzi przy ich udziale (23).

Wenlafaksyna jest substratem dla CYP3A3/4, podobnie jak terfenadyna (lek antyhistaminowy). Na podstawie badań u 26 zdrowych ochotników stwierdzono brak wpływu inhibicyjnego wenlafaksyny na CYP3A4 (1).

Nie są znane interakcje *in vitro* wenlafaksyny z lekami metabolizowanymi przez CYP2D6 (wpływ wenlafaksyny na CYP2D6 jest 171, 80, 10 i 7 razy słabszy od paroksetyny, fluoksetyny, sertraliny, fluoksaminy) (3, 4, 5, 11, 12, 16, 17, 18). Natomiast są opisy kazuistyczne: wystąpienia objawów antycholinergiczných u osoby stosującej wenlafaksynę i fluoksetynę (7), zespołu serotoninowego (21).

Natomiast łączne stosowanie wenlafaksyny z lekami będącymi inhibitorami CYP2D6 jest związane potencjalnym ryzykiem zwiększenia poziomu wenlafaksyny we krwi. Jednoczesowe podawanie wenlafaksyny i cymetydyny może spowodować wzrost poziomu leku macierzystego (wenlafaksyny) we krwi o około 60% z powodu redukcji efektu pierwszego przejścia (spowodowanego przez cymetydynę), ale bez wpływu na kinetykę metabolitu O-desmetylowenlafaksyny. Interakcja ta nie spowodowała efektów klinicznych, które sugerowałyby potrzebę zmiany dawki wenlafaksyny (10). U ludzi starszych, u osób z nadciśnieniem tętniczym oraz z niewydolnością wątroby lub nerek interakcje te mogą być silniej wyrażone (13).

Według danych producenta łączne stosowanie nieselektywnych IMAO i wenlafaksyny jest przeciwwskazane z powodu poważnych objawów ubocznych. Zalecana jest 14-dniowa przerwa po kuracji IMAO przed podaniem wenlafaksyny i 7 dni po zakończeniu kuracji wenlafaksyną przed zastosowaniem IMAO.

W wyniku interakcji IMAO i wenlafaksyny obserwowano zaburzenia świadomości, pobudzenie psychoruchowe, sennaść, drżenie, mioklonie, napady padaczkowe, przełomy nadciśnieniowe, nadmierne pocenie, zaczerwienienie skóry, nudności, wymioty, zawroty głowy, hipertermię z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki i zgon. (10). U 60-letniej kobiety przyjmującej przewlekłe tranilcyprominę obserwowano zespół serotoninowy po pojedynczej dawce wenlafaksyny. Rokowanie było pomyślne (14). Także u 44-letniej chorej leczonej fenelzyną, w 45 minut po zażyciu wenlafaksyny wystąpiły objawy zespołu serotoninowego (26).

Według danych producenta wenlafaksyny – łączne stosowanie z moklobemidem lub selegiliną jest przeciwwskazane z powodu poważnych objawów ubocznych. Zalecana jest 14-dniowa przerwa po kuracji moklobemidem lub selegiliną przed podaniem wenlafaksyny oraz 7 dni po kuracji wenlafaksyną przed rozpoczęciem stosowania selektywnych, odwracalnych IMAO (10).

W piśmiennictwie spotkać można kilka opisów zespołu serotoninowego w toku stosowania wenlafaksyny. Opisano wystąpienie takiego zespołu u 39-letniej kobiety (leczonej wcześniej fluoksetyną, trazodonem, klonazepamem i cymetydyną) po nagłym odstawieniu fluoksetyny oraz klonazepamu i podaniu wenlafaksyny oraz lorazepamu (8). Zespół serotoninowy obserwowano także po

zazyciu wenlafaksyny przez osobę leczoną moklobemidem (21). U 50-letniej kobiety z wcześniej stwierdzoną nadwrażliwością na SI-5HT, leczonej litem opisano wystąpienie zespołu serotoninowego po zastosowaniu wenlafaksyny (16).

Wenlafaksyna nie wpływa na kinetykę litu, zaś lit redukuje klirens nerkowy wenlafaksyny, ale bez znaczenia klinicznego (24).

U 17 pacjentów przyjmujących łącznie karbamazepinę i wenlafaksynę nie obserwowano interakcji (5). U 10 pacjentów leczonych fenytoiną i wenlafaksyną opisano objawy toksyczne charakterystyczne dla przedawkowania fenytoiny (co wynika z zahamowania metabolizmu i podwyższeniem poziomu fenytoiny we krwi od 7–94%) podczas stosowania wenlafaksyny (19).

W badaniu 18 zdrowych ochotników nie stwierdzono wpływu diazepam na parametry farmakokinetyczne wenlafaksyny ani jej metabolitu, a także wpływu wenlafaksyny na farmakokinetykę diazepam i jego metabolitu desmetyldiazepam (5). Także nie stwierdzono wpływu wenlafaksyny na cechy psychomotoryczne i psychometryczne związane z podaniem diazepam (10). Stwierdzono brak istotnych zmian funkcji psychomotorycznych przy łącznym stosowaniu wenlafaksyny i alkoholu (25).

Stwierdzono ponadto, że podanie cisapridu (agonisty receptora 5HT₃) powodować może ustąpienie nudności towarzyszących kuracji wenlafaksyny u pacjentów z lekooporną depresją (22).

Podsumowanie

Na podstawie danych z piśmiennictwa i właściwości farmakologicznych wenlafaksyna wydaje się nie wchodzić w liczne interakcje, jednak na szczególną uwagę zasługuje jej wpływ na cytochrom 2D6 (jest substratem i słabym inhibitorem) i związane z tym interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi SI-5HT, nasilenie przekąźnictwa serotoninowego.

Wiloksazyna

Mechanizm działania wiloksazyny jest związany z hamowaniem doneuronalnego wychwyty noradrenaliny oraz z działaniem beta-mimetycznym, lek wywiera słabe działanie cholinolityczne ośrodkowe i obwodowe, niewielki wpływ dopaminolityczny. Nie wpływa na wychwyt serotonininy. Cechy farmakokinetyczne podano w tabeli 13.

Opisy interakcji wiloksazyny dotyczą leków przeciwpadaczkowych oraz teofiliny. Mechanizm interakcji nie jest znany, dotyczy prawdopodobnie zahamowania metabolizmu leków przeciwpadaczkowych, poprzez zmniejszenie klirensu wątrobowego i tym samym podwyższenie stężenia tych leków we krwi.

Karbamazepina

W czasie łącznego stosowania wiloksazyny i karbamazepiny może dojść do podwyższenia poziomu karbamazepiny o 10–55% (6, 7) z klinicznymi objawami zatrucia (ataksja, uczucie zmęczenia, zawroty głowy). Zredukowanie dawki

Tabela 13. Podstawowe cechy farmakokinetyczne wiloksazyny (1, 2)

Cecha	Wiloksazyna
Absorbcja	Szybka i prawie całkowita
Wiązanie z białkami (%)	88%
Metabolizm	W wątrobie
Metabolity	Nie ma aktywnych metabolitów
Wpływ na CYP P450	Bez wpływu?
Eliminacja – okres półtrwania	2–5 h
Drogi eliminacji	98% z moczem, 2% z kałem

karbamazepiny lub odstawienie wiloksazyny powoduje ustąpienie objawów (6). Nie stwierdzono natomiast zmian cech farmakokinetycznych wiloksazyny (6).

Opisano przypadek wystąpienia zespołu choreoatetotycznego w toku stosowania karbamazepiny i wiloksazyny (3), związek przyczynowy jest niepewny.

Oksykarbamazepina

W badaniu metodą podwójnie ślepej próby stwierdzono, że wiloksazyna podawana jednocześnie z oksykarbamazepiną powodowała zahamowanie przemiany aktywnego metabolitu oksakarbamazepiny w nieaktywny diol (podwyższony poziom metabolitu w surowicy o 11%, niezmienny poziom leku macierzystego). Nie stwierdzono objawów toksycznych ani innych o znaczeniu klinicznym (8).

Fenytoina

U 10 osób chorych na padaczkę z ustabilizowaną dawką fenytoiny (200–400 mg/d) podawano wiloksazynę w dawce 150–300 mg/d przez 21 dni. W pierwszych dniach kuracji skojarzonej stwierdzono zwiększenie stężenia fenytoiny we krwi od 7–94% (5). U 4 osób wystąpiły objawy zatrucia fenytoiną (ataksja, nystagmus), które ustąpiły po zaprzestaniu kuracji. Zaleca się ostrożność i monitorowanie poziomu fenytoiny podczas kuracji skojarzonej z wiloksazyną.

Teofilina

W kilku pracach stwierdzono ryzyko wystąpienia objawów zatrucia teofiliną w toku jednoczesnego podawania wiloksazyny i teofiliny (4, 10). U ośmiu zdrowych ochotników podano teofilinę (200 mg/d), a następnie po 3 dniach przerwy wiloksazynę przez 3 dni (w dawce 300 mg/d) i przez kolejny dzień podano oba leki. Stwierdzono znaczny wzrost stężenia teofiliny we krwi, obniżenie klirensu teofiliny.

Opisano przypadek kobiety przyjmującej teofilinę, u której wystąpiły dwa duże napady drgawkowe po podaniu 200 mg wiloksazyny, ze stwierdzonym trzykrotnym wzrostem stężenia teofiliny we krwi oraz wystąpienie nudności i wymiotów u innego chorego podczas kuracji skojarzonej (9).

Podsumowanie

Opisane interakcje mają poważne znaczenie kliniczne (intoksykacja karbamazepiną czy teofiliną) sugerują potrzebę monitorowania poziomu leków podczas kuracji skojarzonych z wiloksazyną, uważne prowadzenie kuracji i ewentualne redukcowanie dawki leków.

Podsumowanie

W odróżnieniu od tradycyjnych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leki nowe mają bardziej selektywne działanie na układy neuroprzekątnikowe w o.u.n., charakteryzują się jednak dużym zróżnicowaniem w zakresie właściwości farmakokinetycznych. Znajomość tych cech, zwłaszcza udziału izoenzymów cytochromu P450 w metabolizmie oraz wpływu tych leków na izoenzymy pozwala z pewnym prawdopodobieństwem przewidzieć potencjalne interakcje omawianej w tej pracy niejednorodnej grupy leków. Poza licznymi pracami na temat moklobemidu, brak jest w piśmiennictwie szerszych danych o interakcjach z innymi lekami psychotropowymi oraz z lekami stosowanymi w innych działach medycyny. Wymaga to od lekarza ostrożności i zachowania starej zasady stopniowego wdrażania leku poprzez powolne zwiększanie dawki leku, przy niektórych kuracjach jest niezbędne zachowanie przerwy pomiędzy kuracjami, nie łączenia ze sobą leków, których interakcje nie są poznane.

Piśmiennictwo:

Bupropion

1. Ayd F.J., Jr.: *Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neurosciences*, Wiliams & Wilkins, 1995.
2. Bodkin J.A., Lasser R.A., Wines J.D., Gardner D.M., Baldessarini R.J.: Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58, 17–145.
3. Ciraulo D.A., Shader R.I.: Fluoxetine drug-drug interactions. II. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, 10, 234.
4. Hamilton H.J., Bush M.S., Peck A.W.: The effect of bupropion, a new antidepressant drug, and alcohol and their interaction in man. *Eur. J. Clin Pharmacol.* 1984, 27, 75–89.
5. Goetz C.G., Tanner C.M., Klawans H.L.: Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology*, 1984, 34, 1092–1094.
6. Ketter T.A., Jenkins J.B., Schroeder D.H.: Carbamazepine but not valproate induced bupropion metabolism. *J Clin Psychopharmacol.* 1995, 15, 327–333.
7. Jefferson J.M.: Drug interactions-friend or foe? *J Clin Psychiatry*, 1998, 59 (suppl. 4), 37–47.
8. Liberson I., Dequardo J.R., Silk K.R.: Bupropion and delirium. *Am J Psychiatry*, 1990, 147, 1659–1690.
9. Nelson J.C.: Treatment of refractory depression. *Depression and Anxiety*. 1997, 5, 165–174.
10. *Physicians' Drug References*, 52th ed., Montvale, NJ. Medical Economics, 1998.
11. Pollack M.H., Hammerness P.: Adjunctive yohimbine for treatment in refractory depression. *Biol. Psychiatry* 1993, 33, 220–221.

12. Posner J., Bye A., Peck A.W., Whitman P.: Alcohol and bupropion pharmacokinetics in healthy male volunteers. *Eur J Pharmacol.* 1984, 26, 627–630.
13. Preskorn S.H.: Should bupropion dosage be adjusted based upon therapeutic drug monitoring? *Psychopharmacol Bull.* 1991, 27, 637–643.
14. Preskorn S.H.: Selected topics on the pharmacokinetics and drug interactions of serotonin-selective reuptake inhibitors. *Curr Psychopharmacol*, 1992, 11, 5–12.
15. Settle E.C Jr.: Bupropion: general side effects. *J Clin Psychiatry Monogr* 1993, 11, 33–39.
16. Shad M.U., Preskorn S.H.: A possible bupropion and imipramine interaction. *J. Clin. Psychopharmacol*, 1997, 17, 118–119.
17. Stockley I.H.: Drug Interactions. A source of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management. Third edition. Blackwell Science, 1994.
18. Tekle A., Al-Khamis K.I.: Phenytoin-bupropion interaction: effect on plasma phenytoin concentrations in the rat. *J Pharm Pharmacol*, 1990, 42, 799–801.
19. Van Putten T., Shafer I.: Delirium associated with bupropion. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, 10, 234.
20. Watskey E.J., Salzman C.: Psychotropic drug interactions. *Hosp Comm Psychiatry*, 1991, 42, 247–256.
21. Zubiata J.K., Demitrack M.A.: Possible bupropion precipitation of mania and a mixed affective state. *J Clin Psychopharmacol*, 1991, 11, 327.

Maprotylina

1. Ayd F.J.Jr.: Combined maprotiline – MAO therapy. *Int Drug Ther Newsl* 1982, 17, 4.
2. Baetig D., Bondolfi G., Montaldi S.: Tricyclic antidepressant plasma levels after augmentation with citalopram. A case study. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993, 44, 403–405.
3. Briant R.H., George C.F.: The assesment of potential drug interactions with a new tricyclic antidepressant drug. *Br J Clin Pharmac* 1974, 1, 113–118.
4. Caccia S.: Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin. Pharmacokinet.* 1998, 34, 281–302.
5. Physician's Desk Reference, 52 edition. 1998
6. Drug Information for Health Care Professionals, vol. I. USPDI, 1998, 18th Edith, United States Pharmacopeial Covention, Inc., 1998, Rockville
7. Gex-Fabry M., Balant-Gorgia A.E., Balant L.P.: Therapeutic drug monitoring databases for postmarketing surveillance of drug-drug interactions: evaluation of a paired approach for psychotropic medication. *Ther Drug Moni.*, 1997, 19, 1–10.
8. Pużyński S.: Leczenie skojarzone depresji i chorób afektywnych. *Post Psych Neur*, 1996, 5, (suppl. 1), 85–92.
9. Saiz-Ruiz J., Moral L.: Delirium induced by association of propranolol and maprotiline. *J Clin Psychopharmacol* 1988, 77–78.
10. Stockley I.H.: Drug interactions. A source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management. Third edition., Blackwell Science, 1994.
11. Święcicki L.: Interakcje trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, 1999, *Farmak. Psychiatr. Neurol.*, 1999, 2, ...
12. Tellefson G., Lesar T.: Effect of propranolol on maprotiline clearance. *Am J Psychiatry* 1984, 141, 148–149.

Mianseryna

1. Coppén A., Ghose K., Swade C., Wood K.: Effect of mianserin hydrochloride on peripheral uptake mechanism for noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in man. *Br J Pharmac* 1978, 5, 13.
2. Dam J., Ryde L., Svejsø J., Lauge N., Lauritsen B., Bech P.: Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31, 1–7.

3. Elliot H.L., Whiting B., Reid J.L., Sumner D.J.: Pharmacodynamic studies on mianserin and its interaction with clonidine. *Br J Clin Pharmacol*, 1981, 11, 122.
4. Ghose K.: Studies on the interaction between mianserin and noradrenaline in patients suffering with depressive illness. *J Clin Pharmacol*, 1977, 4, 712.
5. Graham P.M.: Combined mianserin and tranylcypromine. *Br J Psychiatry* 1988, 153, 415–417.
6. Kopera H., Schenk H., Stullmeijer S.: Phenprocoumon requirement, whole blood coagulation time, bleeding time and plasma gamma-GT in patients receiving mianserin. *Europ J Clin Pharmacol*, 1978, 13, 351.
7. Lauritzen L., Clemmesen L., Klysner R., Loldrup D., Lunde E., Schaumburg E., Waarst S., Bech P.: Combined treatment with imipramine and mianserin. A controlled pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1992, 25, 182–186.
8. Leinonen E., Lillsunde P., Laukkanen V., Ylitalo P.: Effects of carbamazepine on serum antidepressant concentrations in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol*, 1991, 11, 313–318.
9. Maguire K.P., Norman T.R., Burrows G.D., Scoggins B.A.: A pharmacokinetic study of mianserin. *Eur J Clin Pharmacol*, 1982, 21, 517–520.
10. Medhus A., Heskestad S., Tjemsland L.: Mianserin added to tricyclic antidepressants in depressed patients not responding to a tricyclic antidepressant alone. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Nord J Psychiatry*, 1994, 48, 355–358.
11. Mizuki Y., Kajamura N., Imai T., Suetsugu M., Kai S., Kaneyuki H., Yamada M.: Effects of mianserin on negative symptoms in schizophrenia. *Int J Psychopharmacol*, 1990, 2, 83–95.
12. Navishy S., Hathaway N., Turner P.: Interactions of anticonvulsant drugs with mianserin and nomifensine. *Lancet* 1981, 871.
13. Price L.H., Charney D.S., Heninger G.R.: Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am J Psychiatry*, 1986, 143, 1387–1392.
14. Pużyński S.: Leczenie skojarzone depresji i chorób afektywnych. *Post Psych Neur*, 1996, 5, (suppl. 1), 85–92.
15. Richens A., Navishy S., Trimble M.: Antidepressant drugs, convulsions and epilepsy. *Br J Clin Pharmacol*, 1983, 15, 295–298.
16. Riise I.S., Holm P.: Concomitant isocarboxazid/mianserin treatment of major depressive disorder. *J Affective Disorder* 1984, 6, 175–179.
17. Stockley I.H.: *Drug Interactions. A source of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management.* Third edition, Blackwell Science, 1994.
18. Tanum L.H.: Combination treatment with antidepressants in refractory depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1994, 9, (suppl 2), 37–40.
19. Tolvon. Scientific information. 1998.
20. Warvick H.M.C., Mindham R.H.S.: Concomitant administration of mianserin and warfarin. *Br J Psychiatry*, 1983, 143, 308.

Milnacipram

1. Scientific monograph – Milnacipram, Ixel 50 mg, Pierre Fabre Medicament C.N.S.1998
2. Caccia S.: Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin. Pharmacokinet.* 1998, 34, 281–302.
3. Lecrubier Y.: Milnacipram: the clinical properties of a selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI). *Hum Psychopharmacol Clin Exp.*, 1997, 12, 122–134.
4. Puech A., Montgomery S.A., Prost J.F., Solles A., Briley M.: Milnacipram, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int Clin Psychopharmacol*, 1997, 12, 99–108.

Mirtazapina

1. Caccia S.: Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin. Pharmacokinet.* 1998, 34, 281–302.

2. Dahl M.L., Voortman G., Alm C., Elwin C.E., Delbressine L., Vos R., Bogaards J.J.P., Bertilsson L.: In vitro and in vivo studies on the disposition of mirtazapine in humans. *Clin Drug Invest*, 1997, 13, 37–46.
3. Delbressine L.P., Vos R.M.: The clinical relevance of preclinical data: mirtazapine, a model compound. *J Clin Psychopharmacol*. 1997, 17, 29–33.
4. DuPont R.L.: The pharmacology and drug interactions of the newer antidepressants. *Essent Psychopharmacol*. 1997, 2, 7–32.
5. Jefferson J.W.: Drug interactions – friend or foe? *J Clin Psychiatry*. 1998, 59 (suppl4), 37–47.
6. Kaplan H.I., Sadock B.J.: Synopsis of psychiatry. Behavioral Sciences/clinical psychiatry. Eight Ed. 1995, 1057–1069.
7. Matilla M., Matilla M.J., Vrijmoed de Vries M., Kuitungen T.: Actions and interactions of psychotropic drugs on human performance and mood: single doses of ORG3770, amitriptyline and diazepam. *Garmacology and Toxicology*, 1989, 65, 81–88.
8. Norman C., Hesslinger B., Frauenknecht S., Berger M., Walden J.: Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry*. 1997, 30, 263–265.
9. Puzantian T.: Mirtazapine, an antidepressant. *Am J Health Syst Pharm*. 1998, 55, 44–49.
10. Remeron. Scientific Information. Organon. 1998.
11. Richelson E.: Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. *Mayo Clin Proc*. 1997, 72, 835–847.
12. Sitsen J.M.A., Zivkov M.: Mirtazapine. Clinical profile. *CNS Drugs*, 1995, 4 (suppl. 1) 39–48.
13. Stimmel G.L., Dopheide J.A., Stahl S.M.: Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy*. 1997, 17, 10–12.
14. Timmer C.J., Paanakker J.E., Vrijmoed de Vries M.: Mirtazapine pharmacokinetics with two dosage regimens and two pharmaceutical formulations. *Pharm Res*. 1997, 14, 98–102.
15. Verhoeven C.H.J., Vos R.M.E., Bogaards J.J.P.: Characterization and inhibition of human cytochrome P450 enzymes involved in vitro metabolism of mirtazapine (abstract). *EUR Neuropsychopharmacol*. 1996, (suppl. 4), 63.

Moclobemid

1. Amrein R., Guntert T.W., Dingemanse J., Lorscheid T., Stabl M., Schmid-Burg W.: Interactions of moclobemide with concomitantly administered medication: evidence from pharmacological and clinical studies. *Psychopharmacology*, 1992, 106, 24–31.
2. Amrein R., Stabl M., Henauer S., Affolter E., Jonkanski I.: Efficacy and tolerability of moclobemide in comparison with placebo, tricyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly depressed patients: a clinical overview. *Can J Psychiatry*, 1997, 42, 1043–1045.
3. Bakish D., Hooper C.L., West D.L. i wsp.: Moclobemide and specific serotonin re-uptake inhibitor combination treatment of resistant anxiety and depressive disorders. *Hum Psychopharm*, 1995, 10, 105–109.
4. Baumann P.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokin.*, 1996, 31, 444–469.
5. Benazzi F.: Serotonin syndrome with moclobemide – fluoxetine combination (letter). *Pharmacopsychiatry*, 1996, 29, 162.
6. Berlin I., Cournot A., Zimmer R., Pedarriosse A.-M., Manfredi R., Molinier P., Puech A.J.: Evaluation and comparison of the interaction between alcohol and moclobemide or clomipramine in healthy subjects. *Psychopharmacology*, 1990, 100, 40–45.
7. Brodribb T.R., Downey M., Gilbar P.J.: Efficacy and adverse effects of moclobemide. *Lancet*, 1994, 343–475.
8. Carl G., Laux G.: Moclobemide in long-term treatment of depression. *Psychiatrische Praxis*. 1990, 17, 26–29.

9. Cole A.F., Baxter J.C., Jackson B.J., Hew-Wing P., Guntert W., Lalka D.: Pharmacokinetic and metabolic aspects of the moclobemide-food interaction. *Psychopharmacol (Berl.)*. 1992, (suppl. 107), 37–39.
10. Curran S., de-Pauw K.: Selecting an antidepressant for use in a patient with epilepsy. Safety considerations. *Drug Saf.* 1998, 18, 125–133.
11. Dardennes R. M., Even C., Ballon N., Bange F.: Serotonin syndrome caused by a clomipramine-moclobemide interaction (letter). *J Clin Psychiatry*, 1998, 59, 382–383.
12. Dingemans J., Guentert T.W., Gieshe R., Stahl M.: Modification of the cardiovascular effects of ephedrine by the reversible monoamine oxidase A-inhibitor moclobemide. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996, 28, 856–861.
13. Dingemans J., Guentert T.W., Moritz E., Eckernas S.A.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between fluoxetine and moclobemide. *Clin Pharmacol Ther*, 1993, 53, 178.
14. Dingemans J., Kneer J., Fotteler B. i wsp.: Switch in treatment from tricyclic antidepressants to moclobemide: a new generation monoamine oxidase inhibitor. *J Clin Psychopharmacol*, 1995, 15, 41–48.
15. Dingemans J., Wallnofer A., Gieschke R., Guentert T., Amrein R.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between fluoxetine and moclobemide in the investigation of development of the „serotonin syndrome”, *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 63, 403–413.
16. Dingemans J., Kneer J., Wallnofer A., Kettler R., Zurcher G., Koulu M., Korn A.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic interactions between two selective monoamine oxidase inhibitors: moclobemide and selegiline. *Clin Neuropsychopharmacol*. 1996, 19, 399.
17. Dingemans J.: An update of recent moclobemide interaction data. *Int Clin Psychopharmacol*, 1993, 7, 167–180.
18. Ebert D., Albert R., May A. i wsp.: Combined SSRI – RIMA treatment in refractory depression: safety data and efficacy. *Psychopharmacology*, 1995, 119, 342–344.
19. Ferre Dufol A., Peres Aradros C., Murillo E.C., Marques Alamo J.M.: Fatal serotonin syndrome caused by moclobemide-clomipramine overdose (letter). *J Toxicol Clin Toxicol*, 1998, 36, 31–32.
20. Fulton B., Benfield P.: Moclobemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 1996, 52,3, 450–474.
21. Gillman P.K.: Possible serotonin syndrome with moclobemide and pethidine (letter). *Med J Aust*, 1995, 15,162, 554.
22. Gillman P.K.: Serotonine syndrome-clomipramine too soon after moclobemide? *Int Clin Psychopharmacol*, 1997, 12, 339–342.
23. Guntert T.W., Schmitt M., Dingemans J., Jonkman J.H.C: Influence of moclobemide on ibuprofen-induced faecal blood loss. *Psychopharmacology*, 1992, 106, 40–42.
24. Hartter S., Dingemans J., Baier D., Ziegler G., Hiemke C.: Inhibition of dextromethorphan metabolism by moclobemide. *Psychopharmacology Berl*, 1998, 135, 22–26.
25. Hawley C.J., Quick S.J., Ratnam S., Pattinson H.A., McPhee S.: Safety and tolerability of combined treatment with moclobemide and SSRIs: a systematic study of 50 patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1996, 11, 187–191.
26. Hilton S. E., Maradit H., Möller H. J.: Serotonin syndrome and drug combinations: focus on MAO and RIMA.. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1997, 247, 113–119.
27. Hunter K.R., Boakes A.J., Lawrence D.R., Stern G.M.: Monoamine oxidase inhibitors and l-dopa. *Br Med. J*, 1970, 3, 388.
28. Joffe R.T., Bakish D.: Combined SSRI-moclobemide treatment of psychiatric illness. *J Clin Psychiatry*, 1994, 55, 24–25.
29. Korn A., Eichler H.G., Fischbach R., Gasic S.: Moclobemide, a new reversible MAO inhibitor-interaction with tyramine and tricyclic antidepressants in healthy volunteers and depressive patients. *Psychopharmacology*, 1986, 88, 153–157.
30. Korn A., Eichler H.G., Gasic S.: Moclobemide. A new specific MAO-inhibitor does not interact with direct adrenergic agonists. *Pharmacol Toxicol*, 1987, 60, (suppl. 1), 31.

31. König F., Wolfersdorf M., Barg T. i wsp.: Combined therapy using moclobemide and tricyclic and tetracyclic antidepressants for therapy – resistant depression (abstract). *Eur Psychiatry* 1994, 9, (suppl. 1), 203.
32. Liebenburg R., Berk M., Winkler G.: Serotonergic syndrome after concomitant use of moclobemide and fluoxetine (letter). *Hum Psychopharm*, 1996, 11, 146–147.
33. Martyr J.W., Orlikowski C.E.: Epidural anaesthesia, ephedrine and phenylephedrine in a patient taking moclobemide, a new monoamine oxidase inhibitor. *Anaesthesia*, 1996, 51, 1150–1152.
34. Mitchell P.B.: Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drug Saf.*, 1997, 17, 390–406.
35. Monografia leku. Moclobemid (Aurorix) Roche 1995.
36. Neuvonen P.J., Pohjola-Sintonen S., Tacke U., Vuori E. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdose. *Lancet*, 1993, 342, 1419.
37. Priest R.: Therapy-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 1993, 7, 201–202.
38. Rolan P.: Potential drug interactions with the novel antimigraine compound zolmitriptan (Zomig, 311C90). *Cephalalgia*, 1997, 17, (suppl. 18), 21–27.
39. Roxanas M. G., Machado J. F.: Serotonin syndrome in combined moclobemide and venlafaxine ingestion (letter). *Med J Aust*, 1998, 18, 168, 523–524.
40. Schoerling M.P., Mayersohn M., Hoevels B., Eggers H., Dellenbach M., Pfefen J.P.: Cimetidine alters the disposition kinetics of the monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, 49, 32–38.
41. Schmid-Burgk W., Gieschke R., Allen S.R., Amrein R.: Moclobemide, a new reversible monoamine oxidase inhibitor, and tyramine interaction studies. *Curr Ther Res*, 1988, 42, 5.
42. Soria C. A., Remedi C., Flores M.: Moclobemide and clomipramine in resistant depressions. Six months of combined use (abstract). *Eur Neuropsychopharmacol*, 1994, 4, 307–308.
43. Spigset O., Mjorndal T., Lovheim O.: Serotonin syndrome caused by a moclobemide-clomipramine interaction. *Br Med. J.*, 1993, 306–248.
44. Tiller J.W.G.: Antidepressants, alcohol and psychomotor performance. *Acta Psychiatr Scand*, 1990, (suppl. 360), 13–17.
45. Uzbay I.T., Sever B., Celik T., Ayhan I.H.: Investigation of the effects of moclobemide in chronic ethanol feeding rats. *Pharmacol Res*, 1995, 32, 287–292.
46. Wallnöfer A., Guentert T.W., Eckernäs S.A. i wsp.: Moclobemide and fluvoxamine co-administration: a prospective study in healthy volunteers to investigate the potential development of the serotonin syndrome. *Hum Psychopharm*, 1995, 10, 25–31.
47. Wesnes K., Simpson P.M., Jansson B., Grahnen A., Welmann H.J., Kuppers H.: Moxonidine and cognitive function: interactions with moclobemide and lorazepam. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997, 52, 351–358.
48. Zimmer R., Gieshe R., Fischbach R., Gasic S: Interaction studies with moclobemide. *Acta Psych Scand*, 1990, (suppl. 360), 84–86.
49. Zimmer R., Puech A.J., Philip F., Korn A.: Interaction between orally administered tyramine and moclobemide. *Acta Psych Scand.*, 1990, (suppl. 360), 78–80.

Reboksetyna

1. Bazire S: The Professionals' Pocket Handbook & Aide Memoire. Quay Books, 1999.
2. Caccia S.: Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin. Pharmacokinet.* 1998, 34, 281–302.
3. Dostert P., Benedetti M.S., Poggesi I.: Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1997, (suppl 1), 23–35, 71–73.
4. Kerr J.S., Powell J., Hindmarc I.: The effects of reboxetine and amitriptyline, with and without alcohol on cognitive function and psychomotor performance. *Br J Clin Pharmacol.*, 1996, 42, 239–341.

Tianeptyna

1. Caccia S.: Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin. Pharmacokinet.* 1998, 34, 281–302.
2. De-Simoni M.G., De-Luigi A., Clavenna A., Manfredi A.: In vivo studies on the enhancement of serotonin reuptake by tianeptine. *Brain Res.* 1992, 574, 93–97.
3. Larrey D., Tinel M., Letteron P. i wsp.: Metabolic activation of the new antidepressant tianeptine by human liver cytochrome P450. *Biochem Pharmacol*, 1990, 40, 545–550.
4. Mocquard M.T., Proust L., Deslandes A., Chezaubernard C., Bertrand M.: Identification of the enzymes involved in the primary metabolic pathways of tianeptine using in vitro models. *ECNP, Paris 1998*, poster.
5. Salvadori C., Ward C., Defrance R., Hopkins R.: The pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine and its main metabolite in healthy humans – influence of alcohol co-administration. *Fundam Clin Pharmacol.*, 1990, 4, 115–125.
6. Toon S., Holt B.L., Langley S.J., Mullins F.G., Rowland M., Halliday M.S., Salvadori C., Delalleau B.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between the antidepressant tianeptine and oxazepam at steady-state. *Psychopharmacology*, 1990, 101, 226–232.
7. Wilde M.I., Benfield P.: Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. *Drugs.* 1995, 49, 411–439.
8. Zini R., Morin D., Salvadori C., Tillement J.P.: The influence of various drugs on the binding of tianeptine to human plasma proteins. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1991, 29, 64–66.

Trazodon

1. Aranow R.B., Hudson J.I., Pope H.G., Jr.: Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry*, 1989, 46, 911–913.
2. Asayesh K.: Combination of trazodone and phenothiazines: a possible additive hypotensive effect. *Can J Psychiatry*, 1986, 857–858.
3. Browne J.L., Rice J.L., Rice D.L.: Triiodothyronine augmentation of the antidepressant trazodone. *J Nerv Ment Dis*, 1990, 178, 598–599.
4. Dorn J.M.: A case of phenytoin toxicity possibly precipitated by trazodone. *J Clin Psychiatry*, 1986, 47, 89–90.
5. Drug Information for Health Care Professionals, vol. I. USPDI, 1998, 18th Edith, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, 1998.
6. Goldberg R.J., Huk M.: Serotonin-syndrome from trazodone and buspirone (letter), *Psychosomatic.* 1992, 235–236.
7. George T.P., Godolski L.S.: Possible serotonin-syndrome with trazodone addition to fluoxetine (letter), *Biol Psychiatry* 1996, 39, 384–385.
8. Hardy J.L., Sirois A.: Reduction of prothrombin and partial prothrombin times with trazodone. *Can Med. Assoc J*, 1986, 135, 1372.
9. Jacobsen F.M.: Low-dose trazodone as a hypnotic in patients treated with MAOIs and other psychotropics: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 1990, 51, 298–302.
10. Jenike M.A.: Approaches to the patient with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 1990, 51 (suppl2), 15–21.
11. Kaufman K.R., Finstead B., Kaufman E.R.: Status epilepticus following electroconvulsive therapy. *Mt Sinai J Med.*, 1986, 53, 119–122.
12. Metz A., Shader R.I.: Adverse interactions encountered when using trazodone to treat insomnia associated with fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol*, 1990, 5, 191–194.
13. Nierenberg A.A., Cole J.O., Glass L.: Possible trazodone potentiation of fluoxetine. A case series. *J Clin Psychiatry*, 1992, 53, 83–85.
14. Patterson B.D., Srisopark M.M.: Severe anorexia and possible psychosis or hypomania after trazodone-tryptophan treatment of aggression. *Lancet*, 1989, 1, 1017.

15. Rauch P.R., Jenike M.A.: Digoxin toxicity possibly precipitated by trazodone. *Psychosomatics*, 1984, 25, 334–335.
16. Reeves R.R., Bullen J.A.: Serotonin-syndrome produced by paroxetine low-dose trazodone (letter). *Psychosomatic*, 1995, 36, 159–160.
17. Stockley I.H.: *Drug Interactions. A source of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. Third edition. 1994. Blackwell Science
18. Van Zwieten P.A.: Inhibition of the central hypotensive effect of clonidine by trazodone: a novel antidepressant. *Pharmacology*, 1977, 15, 331–335.
19. Warrington S.J., Ankier S.I., Turner P.: Evaluation of possible interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline. *Neuropsychobiology*, 1986, 15 (suppl), 31–37.

Wenlafaksyna

1. Amchin J., Zarycki W., Taylor K., Albano D., Klockowski P.: Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of terfenadine. *Psychopharmacol Bull.*, 1998, 34, 3, 383–389.
2. Augustin B.G., Cold J.A., Jann M.W.: Venlafaxine and nefazodone, two pharmacologically distinct antidepressants. *Pharmacotherapy*, 1997, 17, 511–530.
3. Ball S., Ahern D., Scatina J., Kao J.: Venlafaxine: in vitro inhibition of CYP2D6 dependent imipramine and desipramine metabolism; comparative studies with selected SSRIs, and effects of human hepatic CYP3A4, CYP2C9 and CYP1A2. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997, 431, 619–626.
4. Ball S., Ahern D., Kao J.: Venlafaxine :effect on CYP2D6 dependent imipramine (IMP) and desipramine (DMP) 2-hydroxylation:comparative studies with fluoxetine (FLU) and effects on CYP1A2, CYP3A4 and CYP2C9. *Clin Pharmacol Therapy*, 1996, 59, 170.
5. Bazire S: *The Professionals' Pocket Handbook & Aide Memoire*. Quay Books, 1999.
6. Benazzi F.: Venlafaxine-fluoxetine-nortriptyline interaction (letter). *J. Psychiatry. Neurosci.* 1997, 22, 278–279.
7. Bennazi F.: Severe anticholinergic side effects with venlafaxine-fluoxetine combination (letter). *Can. J. Psychiatry*, 1997, 42, 980–981.
8. Bhatara V.S., Magnus R.D., Paul K.L., Preskorn S.H.: Serotonin syndrome induced by venlafaxine and fluoxetine a case study in polypharmacy and potential pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanism. *Ann. Pharmacother*, 1998, 32,432–436.
9. Caccia S.:Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin. Pharmacokinet.*1998, 34, 281–302.
10. *Drug Information for Health Care Professionals*, vol. I. USPDI, 1998, 18th Edith, United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, 1998.
11. DuPont R.L.: The pharmacology and drug interactions of the newer antidepressants. *Essent Psychopharmacol.* 1997, 2, 7–32.
12. Ereshefsky L.: Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on venlafaxine. *J. Clin. Psychopharmacol* 1996, 13 (suppl. 2), 37–53.
13. Goldberg R.J.: Antidepressant use in the elderly. Current status of nefazodon, venlafaxine and moclobemide. *Drugs-Aging*, 1997, 11, 119–131.
14. Hodgman M.J., Martin T.G., Krezelok E.P.: Serotonine syndrome due to venlafaxine and maintenance tranylcypromine therapy. *Hum. Exp.Toxicol.*1997, 16, 14–17.
15. Jefferson J.W.: Drug interactions – friend or foe? *J Clin Psychiatry*. 1998. 59 (suppl 4), 37–47.
16. Mekler G., Woggon B.: A case of serotonin syndrome caused by venlafaxine and lithium. *Pharmacopsychiatry*. 1997, 30, 272–273.
17. Otton S.V., Ball S.E., Cheung S.W., Inaba T., Rudolph R.L., Sellers E.M.: Venlafaxine oxidation in vitro is catalysed by CYP2D6. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996, 41, 149–156.
18. Owen J.R., Nemeroff C.B.: New antidepressants and the cytochrome P450 system: focus on venlafaxine, nefazodone and mirtazapine. *Depression and Anxiety*. 1998, 7 (suppl. 1), 24–32.
19. Pisani F., Fazio A., Artesi A., Russo M., Trio R., Oteri G., Perucca E., Di-Perri R.: Elevation of plasma phenytoin by vilaxazine in epileptic patients: a clinically significant drug interaction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55, 126–127.

20. Richelson E.: Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. *Mayo Clin Proc.* 1997, 72, 835–847
21. Roxanas M. G., Machado J. F.: Serotonin syndrome in combined moclobemide and venlafaxine ingestion (letter). *Med J Aust*, 1998, 18, 168, 523–524.
22. Russel J.L.: Relatively low doses of cisapride in the treatment of nausea in patients treated with venlafaxine for treatment refractory depression. *J Clin Psychopharmacol*, 1996, 16, 35–37.
23. Tourign-Rivard M.F.: Pharmacotherapy of affective disorders in old age. *Can. J. Psychiatry*, 1997, 42 (suppl1), 10–18.
24. Troy S.M., Parker V. D., Hicks D.R., Boudio F.D., Chiang S.T.: Pharmacokinetic interaction between multiple-dose venlafaxine and single-dose lithium. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36, 175–181.
25. Troy S.M., Turner M.B., Unruh M., Parker V. D., Chiang S.T.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation between venlafaxine and ethanol. *J Clin Pharmacol*, 1997, 37, 1073–1078.
26. Weiner L.A., Smythe M., Cisek J.: Serotonine syndrome secondary to phenelzine-venlafaxine interaction. *Pharmacotherapy*. 1998, 18, 399–403.

Wiloksazyna

1. Bouquet S., Vandel B., Guibert S., Lavoisy J.: Clinical pharmacokinetics of viloxazine chlorhydrate. Practical implications. *Encephale*. 1989, 15, 443–447.
2. Kergueris M.F., Bourin M., Ribeyrol M., Beneroso N., Normand Y.L., Larousse C.: Comparative pharmacokinetics study of conventional and sustained-release viloxazine in normal volunteers. *Neuropsychobiology*. 1989, 20, 136–140.
3. Mosquet B., Starace J., Madelaine S., Simon J.Y., Lacotte J., Moulin M.: Chorea-athetosis syndrome under the effect of carbamazepine and viloxazine. Consequence of drug interaction? (letter). *Therapie*, 1994, 49, 513–514.
4. Perault M.C., Griesemann E., Bouquet S., Lavoisy J., Vandel B.: A study of the interaction of viloxazine with theophylline. *Ther Drug Monit.*, 1989, 11, 520–522.
5. Pisani F., Fazio A., Artesi A., Russo M., Trio R., Oteri G., Perucca E., Di-Perri R.: Elevation of plasma phenytoin by viloxazine in epileptic patients: a clinically significant drug interaction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55, 126–127.
6. Pisani F., Fazio A., Oteri G., Perruca E., Russo M., Trio R., Pisani B., Di Perri E.: Carbamazepine-viloxazine interaction in patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986, 49, 1142–1145.
7. Pisani F., Fazio A., Oteri G.: Elevation of plasma carbamazepine and carbamazepine 10, 11-epoxide levels by viloxazine in epileptic patients. *Acta Pharmacol* 1986, 59 (suppl. 5), 109.
8. Pisani F., Oteri G., Russo M., Trio A., D'Agostino A.A., Di Perri R., Flesch G., Monza G.C.: Double-blind, within-patient study to evaluate the influence of viloxazine on the steady-state plasma levels of oxcarbamazepine and its metabolites. *Epilepsia*. 1991, 32 (suppl1), 70.
9. Stockley I.H.: *Drug Interactions. A source of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management.* Third edition. Blackwell Science, 1994.
10. Upton R.A.: Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (part I). *Clin Pharmacokinet* 1991, 20, 66–80.