

*Adam Płaźnik*

## **Mechanizmy interakcji leków tymoleptycznych i normotymicznych**

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego  
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

Celem pracy jest przedstawienie podstawowych danych dotyczących interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych występujących w grupie leków stosowanych w leczeniu i profilaktyce zaburzeń afektywnych. W pierwszej części omawiana jest rola uwarunkowanej genetycznie zmienności osobniczej i rasowej izoenzymów cytochromu P450 w metabolizmie leków oraz w interakcjach lekowych. Wiele badań wskazuje, że osobniczo zmienny metabolizm leku może w zasadniczy sposób wpływać na skuteczność terapii oraz występowanie działań niepożądanych. Podobny wpływ może mieć także działanie leków hamujących lub pobudzających metabolizm wątrobowy (np. SI-5HT). Omawiane są także interakcje związane ze zmianami w transporcie leków do miejsc ich działania, dystrybucji w organizmie, wydalaniu przez nerki. Interakcje farmakodynamiczne są przedstawione na przykładzie RIMA, soli litu oraz antagonistów receptorów 5HT<sub>1A</sub>. Szczególna uwaga jest zwrócona na kwestię łącznego stosowania soli litu z innymi środkami psychotropowymi, przede wszystkim ze względu na wewnątrzneuronalny mechanizm, związany z wpływem na przemiany błonowych fosfatydyloinozytoli. Podkreślone jest także rosnące zainteresowanie klinicystów dodawaniem antagonistów receptorów 5HT<sub>1A</sub> do leków przeciwdepresyjnych, w celu przyspieszenia efektu terapeutycznego. W konkluzji należy podkreślić, że badanie fenotypu lub genotypu metabolicznego pacjentów z tak zwanym problemem terapeutycznym powinno stopniowo stawać się codzienną praktyką kliniczną. Jednorazowe badanie tego rodzaju pozwala nie tylko na optymalizację terapii, ale też na zmniejszenie kosztów leczenia w wyniku skrócenia czasu pobytu pacjentów w szpitalach. Z kolei badanie interakcji farmakodynamicznych stwarza interesujące perspektywy wprowadzenia nowych metod terapii skojarzonej do leczenia chorób psychicznych. Nie ulega więc wątpliwości, że interakcje lekowe nie powinny być kojarzone jedynie z niekorzystnym oddziaływaniem farmaceutyków.

### **Summary**

The aim of this paper was to review the basic data related to the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions occurring in the group of psychotropic drugs used for the treatment of affective disorders. In the first part the role of a genetically determined inter-species and inter-racial variability of the isoforms of the CYP450 for the metabolism of drugs and drug interactions, is discussed. There is strong evidence from the clinical studies that inter-individual variability of drug metabolism is a frequent reason for the treatment failure or treatment side effects. Similar undesirable effects may also accompany administration of drugs inhibiting or stimulating activity of metabolic enzymes (e.g. SSRI). Other pharmacokinetic interactions related to the changes in the transportation of drugs to the receptor sites, distribution in the organism and excretion by the kidney are also presented in some detail. Pharmacodynamic interactions are exemplified by the case of RIMAs, lithium salts and antagonists at the 5HT<sub>1A</sub> receptors. Special attention is paid to the joint administration of lithium with other psychotropic agents, mostly because of its intraneuronal site of

action, related to the changes in the turnover rate of membrane's phospholipids. The growing interest of clinicians in combining antidepressants with 5HT<sub>1A</sub> receptor antagonists for the treatment of depression, is also underlined. Such therapy, firmly supported by basic science, is considered to accelerate the improvement of a mental state of depressed patients. In conclusion it is suggested that the determination of a phenotype or genotype profile of non-responders should become a standard procedure helping to solve the therapeutic problems. Such examination, performed only once in a life, may help to make the therapy more effective and less expensive by shortening the hospitalization time of the patients. Further studies on pharmacodynamic interactions open the possibilities of introducing new therapies of mental disorders to the clinic. Thus, there is little doubt left that drug-interactions should not be associated with drug side effects only.

## Wstęp

Interakcje lekowe dzieli się na interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (tab. 1). Zwykle są one powodem występowania działań niepożądanych, a tylko wyjątkowo interakcje farmakodynamiczne są wykorzystywane dla potencjalizacji lub optymalizacji terapii. Celem tego opracowania jest omówienie niektórych interakcji lekowych mających znaczenie przy stosowaniu leków tymoleptycznych. W pierwszej części dyskutowane będą najistotniejsze mechanizmy interakcji farmakokinetycznych, występujących w tej grupie leków. Druga część będzie poświęcona analizie możliwych procesów farmakodynamicznych będących źródłem powikłań spotykanych przy łączeniu leków tymoleptycznych, a także leżących u podstaw potencjalnie korzystnych interakcji lekowych, stosowanych w terapii depresji i manii.

Tabela 1. Typy interakcji lekowych

Farmakokinetyczne	Lek zmienia farmakokinetkę innego leku stosowanego jednocześnie, wpływając na jego stężenie w miejscu działania
Farmakodynamiczne	Mechanizm działania jednego leku nasila lub osłabia efekty powodowane przez mechanizm działania innego leku

Wiadomo, że już w przewodzie pokarmowym niektóre leki wpływają w bardzo wyraźny sposób na biodostępność równolegle stosowanych specyfików. Często jest to działanie niezwiązane wyłącznie ze zmianą w absorpcji lub chemiczną neutralizacją leków. Dobrym przykładem mogą być trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Przez swój silny efekt przeciwcholinergiczny, hamujący perystaltykę jelit, wzmagają absorpcję wielu innych leków, w tym pochodnych warfaryny, nasilając prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń krzepnięcia krwi. Z drugiej strony, przedłużona ekspozycja na występujące w jelitach enzymy metabolizujące należące do rodziny cytochromu P450, potęguje miejscowy katabolizm lewodopy. Tak więc leczenie zaburzeń nastroju w chorobie Parkinsona przy pomocy TLPD może wiązać się z koniecznością odpowiedniego zwiększenia dawki lewodopy. Zanim przedyskutowane zostaną kolejne przykłady interakcji farmakokinetycznych tymoleptyków szerszego komentarza wymaga kwestia udziału cytochromu P450 w metabolizmie leków.

## Rola cytochromu P450

Cytochrom P450, a szerzej cała grupa izoenzymów należąca do jego rodziny, jest monooksygenazą biorącą udział w procesach utleniania różnych substancji endo- i egzogennych, a tym samym stanowi podstawę czynności metabolicznych organizmu (Kalow, 1990; Preskorn 1996). Utlenianie jest ważnym elementem procesu biotransformacji prowadzącym w rezultacie do powstania zjonizowanych metabolitów, rozpuszczalnych w wodzie i gotowych do eliminacji przez nerki. Izoenzymy CYP pośredniczą w reakcjach hydrolizy, utleniania i redukcji (deaminacja, dealkylacja). Ten rodzaj enzymów metabolicznych organizmu jest filogenetycznie bardzo stary, a jego wiek określa się na około 1 miliarda lat. Cytochrom P450 pierwotnie służył (i pełni tę rolę do chwili obecnej) unieczynnieniu przez wątrobę zwierząt toksyn roślinnych zawartych w pożywieniu, przed ich dotarciem do krwioobiegu. Powstanie CYP było niewątpliwie niezwykle ważnym osiągnięciem natury, pozwalającym na przetrwanie i rozwój wyżej zorganizowanych organizmów. Warto w tym miejscu podkreślić, że w chwili obecnej bardzo wiele stosowanych leków jest pochodzenia roślinnego. Budowę pierwszego genu kodującego CYP poznano zaledwie około 10 lat temu.

Dalsze rozważania w tej pracy będą dotyczyły enzymów CYP należących do rodziny ksenobiotyków, w przeciwieństwie do enzymów CYP biorących udział w budowie szkieletu steroidowego błon komórkowych. CYP występuje nie tylko w wątrobie, ale także w błonie śluzowej jelit. Ostatnio stwierdzono jego obecność również w oun, jednakże znaczenie tej lokalizacji w metabolizmie leków nie jest jasne. W chwili obecnej poznano bardzo wiele postaci genu kodującego odmiany, czyli izoenzymy CYP, charakteryzujące się różnym powinowactwem wobec poszczególnych leków (Daniel, 1997). Określa się je skrótowo pod postacią kodu, np. CYP2D6, w którym cyfra 2 oznacza przynależność do rodziny, litera D podrodzinę, a cyfra 6 numer genu kodującego dany typ cytochromu. W ramach rodziny geny kodujące podobne cytochromy powinny mieć około 40% homologii budowy (to znaczy składu aminokwasów), a podrodziny 55% homologii. Bardzo ważną cechą CYP jest ich polimorfizm, czyli występowanie mutacji poszczególnych genów kodujących ich budowę, zarówno u poszczególnych ludzi jak i w różnych rasach ludzkich. Jest to bardzo istotne stwierdzenie, bowiem leki nie tylko ulegają metabolizmowi pod wpływem CYP, ale mogą także indukować lub blokować geny związane z produkcją odpowiedniego izoenzymu CYP. To zjawisko z kolei prowadzi często do istotnych zmian w metabolizmie leku indukującego jak i innych leków stosowanych równocześnie.

## Znaczenie polimorfizmu CYP450 w metabolizmie leków psychotropowych

Pierwszym odkrytym przykładem polimorfizmu CYP była reakcja acetylacji leku tuberkulostatycznego, izoniazydu (1959 r.) (Daniel, 1997). Dalsze badania w tym kierunku pozwoliły na wyodrębnienie z populacji ludzi osób acetylujących leki

wolno i ultra szybko. Kolejnym ważnym odkryciem na tym polu było stwierdzenie polimorfizmu hydroksylacji debryzochiny (1977 r.), przypisanemu następnie niedoborowi CYP2D6 (tab. 2). Ten fakt eksperymentalny miał daleko idące konsekwencje, jako że CYP2D6 okazał się odpowiedzialny za oksydację ponad 40 klinicznie ważnych leków, w tym psychotropowych, nasercowych i pochodnych morfiny. W chwili obecnej test z debryzochiną stosuje się do oceny indywidualnego profilu metabolicznego pacjentów przed rozpoczęciem terapii lekami psychotropowymi. Jak ważny jest to problem pokazuje przykład osoby ultra szybko metabolizującej, u której po podaniu standardowych dawek, stężenie leku nie osiąga wartości terapeutycznej. Z badań klinicznych wiadomo, że osobniczo-zależne wahania stężenia leków metabolizowanych przez CYP2D6 mogą różnić się aż pięćdziesięciokrotnie. Polimorfizm CYP2D6 ma istotne znaczenie z punktu widzenia działań niepożądanych kardiotoxycznych i antycholinergicznym TLPD (DeVane, 1998; Greenblatt i wsp., 1998). U pacjentów o fenotypie słabo metabolizującym łatwiej rozwijają się działania niepożądane niż u ludzi bez defektu enzymatycznego. Wiadomo, że w praktyce klinicznej około 30% pacjentów chorych na depresję nie reaguje prawidłowo na leczenie, a dawki potrzebne do osiągnięcia efektu terapeutycznego mogą różnić się nawet wielokrotnie, podobnie jak stężenia osiągane po podaniu identycznej dawki leku. Istnieją też udokumentowane doniesienia, że monitorowanie stężenia leku może zmniejszyć nawet o 10 do 20 procent liczbę pacjentów słabo reagujących na leczenie. Badanie fenotypu ma szczególne znaczenie w przypadku osób starszych, opornych na leczenie, z chorobami układu krążenia, wątroby i nerek. Wystarczy wykonać je raz w życiu a otrzymane wyniki mogą się przydać przy stosowaniu wielu niebezpiecznych leków, przez całe życie pacjenta. Do tego samego celu służy również genotypowanie. Jest to badanie bardziej zaawansowane technicznie, nie wymaga jednak podania substancji testowej (np. debryzochiny) i dostarcza dokładnych informacji na temat mutacji genu odpowiedzialnego za produkcję CYP metabolizującego odpowiedni lek. Tak więc, badanie fenotypu lub genotypu chorych może w dużym stopniu zastąpić kosztowne monitorowanie stężenia leku.

Tabela 2. Leki metabolizowane przez CYP2D6 (wg Daniel 1997)

Leki psychotropowe i opiaty		
<b>Neuroleptyki:</b> cis-klopentiksol flufenazyna haloperidol lewomepromazyna perfenazyna remoksypryd risperidon tiorydazyna	<b>Leki przeciwdepresyjne:</b> amitryptylina brofaromina dezypramina fluoksetyna imipramina klomipramina mianseryna maprotylina nortryptylina paroksetyna wenlafaksyna	<b>Opiaty:</b> dekstrometorfan kodeina

Liczba dotychczas poznanych zmutowanych genów kodujących CYP2D6 wynosi 17, z tego w 10 przypadkach powoduje brak występowania aktywnego enzymu, a w 2 występuje osłabienie jego aktywności. Polimorfizm CYP2D6 przejawia się na przykład tym, że częstość występowania fenotypu „słabo metabolizujący” u osób ras orientalnych wynosi około 1%, w porównaniu z 6–10% rasy kaukaskiej. Pomimo tego dla ras orientalnych zaleca się niższe dawki leków, w tym psychotropowych, będących substratami CYP2D6. Dzieje się tak ponieważ aktywność cytochromu P450 2D6 nawet u osób o fenotypie „ultra szybko metabolizujący” w populacjach rasy orientalnej jest wyraźnie niższa niż w populacjach rasy kaukaskiej (Kalow, 1990).

Kolejnym cytochromem biorącym udział w N-demetylacji TLPD, citalopramu i moklobemidu jest CYP2C19. Częstość mutacji tego genu, prowadząca do zwolnienia metabolizmu leków jest większa u rasy żółtej (19–23%) niż białej (2–3%). W N-demetylacji TLPD uczestniczy również CYP1A2. Jak wspomniano uprzednio, leki i inne substancje mogą stymulować lub hamować syntezę różnych cytochromów. Niesie ten fakt ze sobą bardzo ciekawe implikacje, na przykład stwierdzono, że palenie papierosów nasila czynność CYP1A2. Wysłunięto na tej podstawie koncepcję, według której jedną z przyczyn wzrostu zachorowań na raka u palaczy jest wzmoczona przemiana w wątrobie prokarcynogennych substancji zawartych w pożywieniu, w karcynogeny (Orzechowska-Juzwenko i wsp., 1987). Podobnie, genetycznie uwarunkowany niedobór CYP2D6 może wiązać się ze wzmocnionym ryzykiem choroby Parkinsona, ze względu na zmniejszony metabolizm endo- i egzogennych neurotoksyn, takich jak MPTP.

### Udział CYP450 w interakcjach lekowych

Jest bardzo wiele przykładów potwierdzających ważną rolę CYP, szczególnie CYP2D6, w interakcjach tymoleptyków z innymi lekami. Grupa selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SI-5HT) została wprowadzona do terapii między innymi po to, aby zmniejszyć liczbę interakcji farmakodynamicznych typowych dla TLPD i związanych z wpływem kardiotoksycznym, atropinowym oraz sedatywnym. Dopiero później okazało się, że praktycznie wszystkie SI-5HT, a w największym stopniu fluoksetyna i paroksetyna, bardzo silnie blokują czynność CYP2D6. Jest to w dodatku oddziaływanie długotrwałe, sięgające w przypadku czynnego metabolitu fluoksetyny, norfluoksetyny od 1 do 2 tygodni. Długotrwałe stosowanie SI-5HT w leczeniu i profilaktyce depresji prowadzi do praktycznie stałego niedoboru funkcji CYP2D6. Należy podkreślić, że co prawda enzym ten nie jest niezbędny do życia, ponieważ około 7% populacji rasy białej wykazuje jego stały niedobór uwarunkowany genetycznie, ale brak jego funkcji jest źródłem wielu komplikacji i problemów. Wystarczy stwierdzenie, że substratem dla CYP2D6 jest szereg leków przeciwarrytmicznych (flekainid, meksyletyna), haloperidol, risperidon, beta-adrenolityki, fenformina, TLPD, wenlafaksyna, itp. (Daniel, 1997; DeVane 1998).

Tabela 3. Enzymy CYP odpowiedzialne za metabolizm niektórych leków przeciwdepresyjnych

SSRI	Rodzaj enzymu CYP
citalopram	najpierw CYP 2C19, potem 2D6
fluoksetyna	2D6 (częściowo)
fluwoksamina	1A2
paroksetyna	2D6
sertralina	3A3/4 (demetylacja)

W świetle tych danych może wydać się zaskakujący fakt braku dużej ilości niebezpiecznych interakcji lekowych z udziałem fluoksetyny. Prawdopodobnie, przyczyną tego stanu jest to, że leki mogą być metabolizowane przez różne izoenzymy CYP, w ten sposób „obchodząc” zamknięty szlak metaboliczny (tab. 3). Na przykład, najważniejszym enzymem metabolizującym TLPD jest CYP2D6, pośredniczący w hydroksylacji i rozbięciu pierścieniowej struktury cząsteczki leku. Oprócz hydroksylacji, metabolizm TLPD może biec boczną ścieżką, przez demetylację przy udziale CYP1A2, 2C19 i 3A3/4. Są to jednak szlaki mniej wydajne i zaobserwowano, że równoczesne stosowanie fluoksetyny podnosiło poziomy amitryptyliny, kłomipraminy i imipraminy w surowicy, od 2 do 4 razy (Aranow i wsp., 1989). Podobny efekt wywoływało stosowanie TLPD z haloperidolem i kwasem walproinowym. Niebezpieczne interakcje mogą więc powstać w przypadku kiedy lek albo nie podlega alternatywnej drodze oksydacyjnego metabolizmu, lub kiedy szlak zastępczy jest bardzo mało skuteczny. Na przykład, fluwoksamina jest lekiem blokującym CYP1A2 w znaczącym stopniu. Podawana w dawce 100 mg dziennie podwyższała stężenie propranololu w surowicy, stosowanego w dawce 160 mg na dobę, nawet pięciokrotnie (Benfield i Ward, 1986). Fluwoksamina może powodować również niebezpieczne wzrosty koncentracji klozapiny, teofiliny i warfaryny. Fluwoksamina, norfluoksetyna i nefazodon hamują także CYP3A3/4 biorący udział w metabolizmie terfenadyny, leku przeciwalergicznego o silnym wpływie arytmogennym. Jest to jednak działanie znacznie słabsze niż najsilniejszego z poznanych blokerów CYP, leku przeciwgrzybiczego – ketokonazolu i dlatego

Tabela 4. Leki stymulujące enzymy mikrosomalne wątroby

Aminoglutetymid
Barbiturany
Karbamazepina
Glutetymid
Fenytoina
Primidon
Rifampicyna
Palenie tytoniu

rzadko prowadzi do komplikacji klinicznych. Zaobserwowano także, że takie leki jak diltiazem, werapamil i labetalol mogą podnosić prawdopodobnie poprzez hamowanie CYP2D6 stężenie imipraminy w surowicy, co zagraża wystąpieniem zaburzeń w EKG (Herman i wsp, 1992). Przeciwstawne zjawisko wystąpiło po podaniu karbamazepiny, a także wielu innych stymulatorów CYP2D6 (barbiturany, leki przeciwpadaczkowe, rifampicyna, palenie tytoniu). Stężenie amitryptyliny, doksepiny i imipraminy spadało nawet o ponad połowę (tab. 4).

### Inne rodzaje interakcji farmakokinetycznych

Innym przykładem interakcji farmakokinetycznej jest wypieranie leków z ich połączeń z białkami krwi. Jest to bardzo ważny mechanizm ponieważ tylko część leku nie związanego ma znaczenie z punktu widzenia jego efektów terapeutycznych i niepożądanych. Ponieważ TLPD należą do środków bardzo silnie wiążących się z białkami surowicy, wszelkie stany prowadzące do hypoalbuminemii, takie jak niewydolność nerek i wątroby, ciąża, mogą powodować wzrost względnego stężenia niezwiązanej frakcji leku. W ten sposób dochodzi do sytuacji analogicznej jak przy przedawkowaniu leku. Podobnie, inne leki silnie wiążące się z alfa1-glikoproteina i lipoproteinami mogą wypierać związane z nimi TLPD, zwiększając stężenie aktywnej puli leków przeciwdepresyjnych. Dlatego łączne stosowanie TLPD z fenytoiną, fenylobutazonem, aspiryną, skopolaminą i pochodnymi fenotiazyny wymaga szczególnej ostrożności i odpowiedniego dostosowania dawek.

Do interakcji farmakokinetycznych należy zaliczyć także interakcje związane ze zmianami w transporcie leków do miejsc ich działania, na przykład TLPD hamują przechodzenie guanetydyny i leków podobnych, do zakończeń presynaptycznych układu współczulnego, znosząc ich wpływ hypotensyjny. Ten sam mechanizm, to znaczy blokowanie odpowiedniego białka transportującego i wychwyty zwrotnego noradrenaliny może niebezpiecznie nasilić jej działanie presyjne u pacjentów leczonych TLPD. Podobny proces jest prawdopodobnie odpowiedzialny za znoszenie efektu naczyniowego klonidyny, popularnego leku hypotensyjnego.

Źródłem istotnego problemu terapeutycznego może być również łączne podawanie soli litu i leków moczopędnych z grupy pochodnych tiazydowych i związków pokrewnych (tab. 5). Stwierdzono, że w takiej sytuacji łatwo dochodzi do nadmiernego wzrostu stężenia jonów litu w surowicy i objawów zatrucia. Mechanizm tego zjawiska związany jest z utratą jonów sodu przez nerki na skutek działania tiazydów moczopędnych. Jak wiadomo, hyponatremia wywołuje reakcję kompensacyjną, pod postacią wzmożonej reabsorpcji jonów sodu w nerkach, w cewce proksymalnej pętli Henlego. Ponieważ jony litu nie są odróżniane od jonów sodu, występuje ich wzmożona reabsorpcja, skutkująca wzrostem stężenia w surowicy i objawami zatrucia (Thomsen i Schou, 1968). Do przeciwstawnej sytuacji dochodzi w przypadku stosowania diety bogatej w sól.

Tabela 5. Interakcje soli litu wywołane zaburzeniami w równowadze płynów i elektrolitów

	Zmiana w dowozie lub eliminacji jonów sodu	Wynik interakcji
Chlorek litu	Ograniczenie jonów sodu w diecie Wzrost spożycia jonów sodu w diecie	Wzrost stężenia jonów litu w surowicy Spadek stężenia jonów litu w surowicy
Chlorek litu	Diuretyki moczopędne	Wzrost stężenia jonów litu w surowicy

Wzmoczone wydalanie jonów sodu i litu może prowadzić do dużych wahań w jego koncentracji w surowicy i trudności ze znalezieniem optymalnej dawki. Z kolei teofilina zmniejszając stężenie jonów litu o 20–30% prawdopodobnie przez nasilenie ich wydalania przez nerki, często powoduje wznowę objawów depresji. Warto podkreślić jest także to, że sole litu podawane łącznie z solami jodu, działają synergistycznie hamując produkcję i uwalnianie hormonów tarczycy aż do wystąpienia symptomów niedoczynności tego gruczołu dokrewnego. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą w istotnym stopniu zwiększać koncentrację jonów litu (od 15 do 60%). Najsilniej pod tym względem działa indometacyna. Ponieważ okno terapeutyczne dla litu jest bardzo wąskie łatwo przewidzieć, że nawet kilkudziesięcioprocentowa zmiana stężenia może prowadzić do groźnych komplikacji. Mechanizm tego zjawiska jest prawdopodobnie związany z hamowaniem przez NLPZ syntezy prostaglandyn (PGE<sub>2</sub>) w nerkach, zmniejszeniem w ten sposób przepływu krwi przez nerki i hamowaniem wydalania jonów litu (Reimann i wsp., 1983).

W podsumowaniu tej części pracy należy podkreślić, że określenie fenotypu lub genotypu metabolicznego pacjenta zbyt słabo lub nadmiernie silnie reagującego na standardowe dawki leków przeciwdepresyjnych, może być najlepszą drogą do rozwiązania problemu terapeutycznego i osiągnięcia dobrych wyników leczenia. Ponadto, należy zachować szczególną ostrożność przy łącznym podawaniu leków przeciwdepresyjnych z lekami przeciwkrzepliwymi, przeciwdrgawkowymi, glikozydami naparstnicy, lekami hypoglikemicznymi, immunosupresyjnymi, a także środkami które bądź stymulują (fenytoina, barbiturany), bądź hamują (cymetydyna) CYP.

### Interakcje farmakodynamiczne

Kolejną ważną kategorią interakcji lekowych są interakcje farmakodynamiczne. Występują one kiedy dochodzi do istotnego klinicznie synergizmu lub antagonizmu mechanizmów działania stosowanych farmaceutyków. Na przykład, tiazydy moczopędne mogą podnosić stężenie glukozy w surowicy i w ten sposób osłabiać działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych. Od interakcji farmakokinetycznych różnią się więc tym, że wynikają z farmakologicznych efektów różnych leków. W tej części pracy zostaną omówione trzy przykłady takich interakcji.



## Interakcje nieselektywnych IMAO oraz RIMA

Pierwszym omawianym przykładem jest kwestia łącznego stosowania różnych leków hamujących monoaminooksydazy, w tym selektywnych, odwracalnych IMAO-A (RIMA). Kiedy MAO jest zahamowana noradrenalina kumuluje się w neuronach katecholaminergicznych i leki powodujące jej uwalnianie mogą wywołać niebezpieczne wzrosty ciśnienia krwi. Takie interakcje występują między IMAO, a fenelzyną, tranilcyprominą, pargiliną i pośrednio działającymi aminami sympatykomimetycznymi. Należy pamiętać, że duża część tych środków (np. efedryna, fenylefryna, fenylopropanoloamina) występuje w wielu popularnych środkach przeciw przeziębieniu, przeciwalergicznym czy odchudzających, sprzedawanych bez recepty. Poważne reakcje w postaci przełomów nadciśnieniowych zdarzały się u pacjentów leczonych IMAO po spożyciu pokarmów bogatych w prekursor katecholamin, tyraminę (wyciąg z drożdży, czerwone wino, sery dojrzewające, fasola, marynowane śledzie). Nowo wprowadzone RIMA są niewątpliwie znacznie bardziej bezpieczne pod tym względem, na przykład, po podaniu moklobemidu lub cimoksatonu, aktywność MAO wraca do normy po około 16 godzinach, w porównaniu z 3 tygodniami potrebnymi po zastosowaniu klasycznych IMAO. Ponadto, stosowanie RIMA nie wpływa na metabolizm tyraminy i dopaminy przez MAO-B. Pomimo opisanego korzystnego profilu farmakologicznego RIMA, niebezpieczeństwo wystąpienia zaburzeń krążeniowych przy ich stosowaniu nie zostało całkowicie zażegnane. Przekonuje o tym opisany poniżej eksperyment. W dokładnych badaniach wykazano, że w grupie kontrolnej wystąpił wzrost ciśnienia skurczowego o około 30 mm Hg po dawce 450 mg tyraminy. W grupie stosującej standardowe dawki tranilcyprominy, już po 8 mg tyraminy, a u ochotników którym podano zwyczajową dawkę brofarominy, po 65 mg tyraminy (Moeller i Volz, 1996). Widać więc jasno, że RIMA mogą powodować niekorzystne zaburzenia krążeniowe u osób przyjmujących aminy sympatykomimetyczne lub duże ilości pokarmów bogatych w tyraminę.

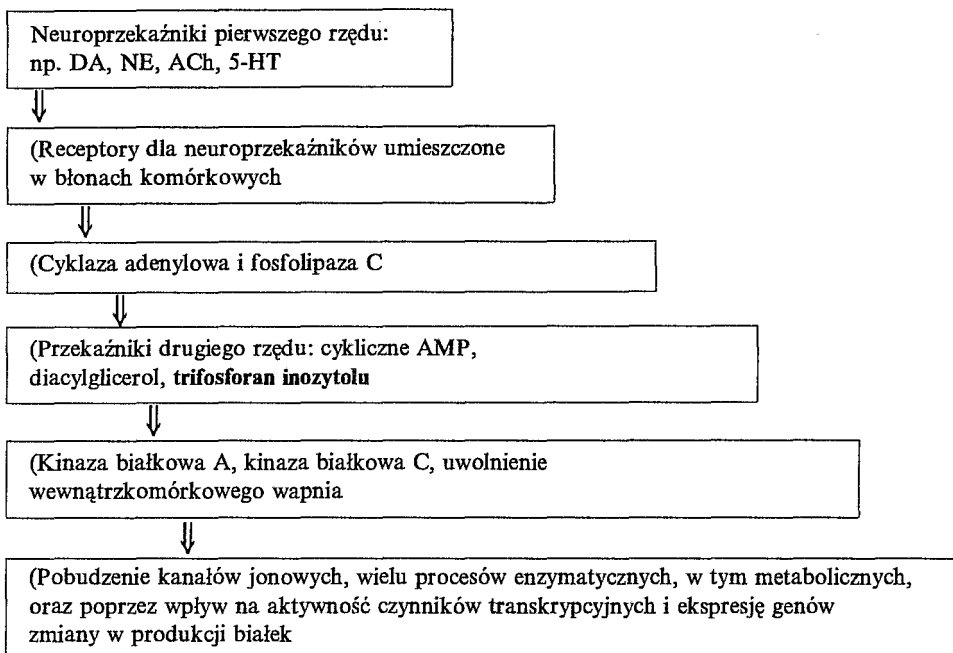
Niebezpiecznym powikłaniem o zbliżonym mechanizmie jest tzw. zespół serotoninowy. Występuje on przy łącznym stosowaniu nieselektywnych IMAO z TLPD i SI-5HT. Zespół serotoninowy charakteryzuje się, między innymi, stanem niepokoju, splątania, wzrostem napięcia mięśniowego i skurczami mięśni, hipertermią. Najgroźniejszymi powikłaniami są śpiączka oraz drgawki. Najbardziej prawdopodobną jego przyczyną jest nadmierne nagromadzenie serotoniny w oun, na skutek jednoczesnego hamowanie wychwyty zwrotnego doneuronalnego (jest to najważniejszy mechanizm inaktywacji monoamin) i zablokowania jej rozkładu. Dlatego też niezbędne jest zachowanie wielotygodniowej przerwy przy przechodzeniu w terapii z IMAO na SI-5HT lub TLPD (około 3 tygodni). Natomiast odstęp 5 tygodni jest potrzebny w przypadku przejścia z leczenia fluoksetyną na IMAO. Podobne, choć słabiej wyrażone objawy obserwowano po podaniu moklobemidu (RIMA) z klomipraminą, co świadczy, że i w tym przypadku należy zachować szczególną ostrożność (Spigset i Mjorndal, 1993).

## Interakcje z solami litu

Sole litu łącznie z lekami neuroleptycznymi, benzodiazepinami, są stosowane czasami w terapii manii i ostrych zaburzeniach psychotycznych z silnie wyrażoną komponentą afektywną, z lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD) w przypadkach odpornej na terapię choroby depresyjnej dwubiegunowej, w profilaktyce choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej. Dawniej działanie przeciwmaniakalne i profilaktyczne soli litu (węglanu) wiązano z jego wpływem na dystrybucję i transport błonowy w neuronach jonów magnezu, sodu i wapnia. Zastępując jony sodu lit jest wolniej transportowany przez pompę sodowo-potasową i w ten sposób dochodzi do zaburzenia powstawania potencjału komórkowego. Lit w stężeniu od 1 do 10 mEq/litr stabilizuje aktywność neuronów, hamując wywołane depolaryzacją, wapniozależne uwalnianie noradrenaliny i dopaminy z zakończeń nerwowych (Baldessarini i Vogt, 1988). Jony litu pobudzają również uwalnianie serotoniny w przodomózgowiu, w tym w hipokampach (Treiser i wsp., 1981). Teoretycznie, taki mechanizm mógłby odpowiadać za efekty kliniczne litu w zaburzeniach afektywnych, jest bowiem podobny do efektu TLPD i SI-5HT.

W ostatnich latach okazało się jednak, że terapeutyczne stężenia jonów litu wywołują specyficzne zmiany nie na poziomie presynaptycznego uwalniania neuroprzekazników czy w aktywności ich receptorów ale są związane z modyfikacją czynności systemu tzw. drugich przekazników, a przede wszystkim z metabolizmem fosfatydyloinozytoli.

Zanim przejdę do przedyskutowania tego problemu należy przypomnieć najważniejsze fakty dotyczące przekazywania informacji w oun. Proces ten przebiega na poziomie neuronalnym przy pomocy tzw. przekazników pierwszego i drugiego rzędu. Do przekazników pierwszego rzędu należą między innymi monoaminy (katecholaminy, serotonina, acetylocholina, neuropeptydy, neurosteroidy, itp., w sumie kilkadziesiąt aktywnych substancji endogennych). Drugi system, wewnątrzkomórkowy, aktywowany przez pobudzenie danego typu receptora przez neuroprzekaznik pierwszego rzędu, dotyczy stymulacji kaskady enzymatycznej, w tym dwóch głównych szlaków związanych z cyklazą adenylową lub fosfolipazą C, prowadząc w efekcie do powstania cyklicznego AMP lub przemiany błonowych fosfatydyloinozytoli do kilku czynnych związków uważanych za przekazniki II rzędu (diacylglicerol (DAG) i trifosforan myo-inozytolu) (IP3) (Vadnal i Parthasarathy, 1995). Drugie przekazniki aktywują następnie odpowiednie kinazy białkowe (A i C) a także uwalniają wewnątrzkomórkowe zapasy wapnia. W ten sposób dochodzi do pobudzenia kanałów jonowych, wielu procesów enzymatycznych, w tym metabolicznych, oraz przez wpływ na aktywność czynników transkrypcyjnych i ekspresję genów do zmian w produkcji białek. Jest to droga potencjalizacji sygnału informacyjnego i uaktywnienia wielu fizjologicznych procesów będących wyrazem pobudzenia neuronu. Ze szlakiem przemian fosfatydyloinozytoli jest powiązana część receptorów neuroprzekaznikowych dla 5-HT, recep-



Ryc. 1. Schemat kaskady służącej do przekazywania i potencjalizacji sygnału informacyjnego w oon. Wyłuszczone w druku nazwę drugiego przekaźnika, będącego prawdopodobnie miejscem działania jonów litu

tory muskarynowe M1, M3, adrenergiczne alpha-1, histaminowe H1, cholecytokininowe CCK-A,B i inne. Z kolei cyklazę adenylową pobudzają (lub hamują) receptory M2, adrenergiczne alfa-2, beta-1, 2, dopaminergiczne D1, D2 i 5-HT1 i 4. Uwolniony w opisany sposób IP3, po spełnieniu zadania, jest stopniowo metabolizowany do monofosforanów myo-inozytoli, a w końcowej fazie przy pomocy monofosfatazy myo-inozytoli (IMPaza) hydrolizowany do wolnego myo-inozytoli i reszt fosforanowych. Myo-inozytol jest włączany ponownie do cyklu fosfatydyloinozytoli, odnawiając rezerwy komórkowe. Choć lit wpływa również na aktywność cyklazy adenylowej, przez zmianę aktywności białek G (Gi i Gs) związanych bezpośrednio z odpowiednimi receptorami, to obecnie uważa się, że jego najbardziej selektywnym wpływem ośrodkowym jest hamowanie czynności IMPazy (Atack i wsp., 1995). Terapeutyczne stężenia jonów litu powodują prawie 80% spadek aktywności tego enzymu. W ten sposób dochodzi do zmniejszenia puli błonowego fosfatydyloinozytoli, zmniejszenia aktywności fosfolipazy C oraz osłabienia tworzenia fosforanów inozytoli pod wpływem zadziałania różnych agonistów receptorowych. Uważa się, że mechanizm ten jest odpowiedzialny za przeciwmaniakalne działanie soli litu, wykorzystywane w leczeniu psychozy maniakalno-depresyjnej. Jest rzeczą interesującą, że również kwas walproinowy podobnie do litu wpływa na aktywność kinazy białkowej C. Może to sugerować wspólny

mechanizm dla grupy środków stosowanych w terapii manii i w regulacji nastroju. Opisany proces dosyć dobrze tłumaczy stabilizację neuronów (osłabienia oscylacji) i zmniejszenie ich reaktywności na pobudzenie. Zaletą litu jest działanie na poziomie wewnątrzkomórkowym, w zintegrowany sposób wpływające hamująco na efekty pobudzenia odmiennych typów receptorów. Pozwala to na wystąpienie efektu terapeutycznego w wielu zaburzeniach czynności psychicznych, niezależnie od różnic w ich mechanizmie receptorowym. Jest to szczególnie istotne, bowiem nawet w obrębie poszczególnych typów zaburzeń psychicznych można zaobserwować ich indywidualny przebieg, różniący się charakterem i intensywnością objawów klinicznych, związanych z różnym poziomem stymulacji układów receptorowych.

Opisany hipotetyczny mechanizm działania soli litu pozwala również na analizę efektów jego łączenia z innymi lekami psychotropowymi. Są to jednak rozważania czysto teoretyczne nie poparte systematycznymi badaniami, na przykład zahamowanie toru przemian fosfatydyloinozytoli mogłoby bardziej podkreślić efekty pobudzenia receptorów dopaminergicznych czy 5-HT<sub>1A</sub>, związanych z aktywacją cykazy adenylowej. W ten sposób względnie silniej mogą działać leki psychotropowe pobudzające układ dopaminergiczny (np. blokery wychwytu zwrotnego dopaminy) lub agoniści bezpośredni i pośredni (w tym SI-5HT) receptorów 5-HT<sub>1A</sub>. W zgodzie z tą koncepcją wykazano, że bupriopron (selektywny bloker wychwytu zwrotnego dopaminy) nasila działanie litu w odpornej na leczenie chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz w tzw. szybko nawracających zaburzeniach afektywnych (rapid cycling bipolar disorder) (Apter i Woolfolk, 1990). Podobnie, lit w połączeniu z klomipraminą i SI-5HT (sertralina, fluoksetyna) działa silnie w odpornej na leczenie depresji i zespołach natręctw (Dinan, 1993). Niestety, takie połączenia są potencjalnie niebezpieczne (szczególnie z fluoksetyną) ze względu na możliwe nasilenie toksyczności litu (podwyższenie poziomu litu, obniżenie progu drgawkowego, wzrost temperatury) i objawy zespołu serotoninowego.

Jak wcześniej wspomniano, czasami łączy się lit z pochodnymi 1,4 benzodiazepiny, karbamazepiną i kwasem walproinowym w celu silniejszego uspokojenia pacjenta i dla spotęgowania działania przeciwlękowego, przede wszystkim w manii, ale także w odpornej na leczenie chorobie afektywnej dwubiegunowej i w nawracających zaburzeniach afektywnych (rapid cycling bipolar disorder). W przypadku pochodnych benzodiazepiny mechanizm synergistycznego efektu z litem prawdopodobnie polega na nasilaniu hamowania czynności neuronów, drogą pobudzenia przez agonistów receptora benzodiazepinowego aktywności kompleksu receptorowego GABA-A. Receptory benzodiazepinowe stanowią część tego kompleksu receptorowego, związanego z regulacją jonoforu i regulującego napływ jonów chloru do wnętrza komórki. W ten sposób, na skutek pobudzenia receptorów benzodiazepinowych dochodzi do hiperpolaryzacji neuronów, hamowania ich aktywności i pobudliwości. Należy w tym miejscu podkreślić, że regulacja przepływu jonów stanowi kolejny sposób, obok zmian enzymatycznych, przekazywania informacji w on.

Kwas gammaaminomasłowy jest najważniejszym neuroprzekaznikiem hamującym w mózgu. Uważa się, że nasilenie transmisji GABA-ergiczej w strukturach płata skroniowego (hipokampy) jest bezpośrednio związane z efektem anksjolitycznym benzodiazepin. Agoniści GABA-ergiczni, w tym benzodiazepiny, w większych dawkach mogą działać także sedatywnie-nasennie i przeciwdrgawkowo. Można więc sobie łatwo wyobrazić, że łączne podanie litu i pochodnych benzodiazepiny, poprzez uruchomienie różnych procesów, synergistycznie spotęguje hamowanie aktywności neuronów i struktur mózgu odpowiedzialnych za generowanie emocji czy stan pobudzenia psychicznego. Takie połączenia wydają się względnie bezpieczne, pamiętając o możliwym wzroście koncentracji litu – pożądana jest terapia monitorowana (Gonliaev i wsp., 1992).

Karbamazepina działa w oun hamującą prawdopodobnie przez blokadę napięcio-zależnych kanałów sodowych, przedłużając fazę ich inaktywacji, tzn. hamując powstawanie potencjałów czynnościowych (Schachter, 1995). Jest to efekt zbliżony do wpływu błonowego leków miejscowo znieczulających typu lidokainy. Siła działania karbamazepiny wzrasta z nasileniem iskrzenia neuronów (firing), tzn. najsilniejszy efekt tego leku występuje w neuronach najbardziej wzbudzonych.

Kwas walproinowy jest kolejnym lekiem przeciwpadaczkowym stosowanym w manii, również w połączeniu z litem. Lek ten działa hamującą ośrodkowo poprzez rozmaite mechanizmy neuronalne, w tym drogą blokady napięcio-zależnych kanałów sodowych. Kwas walproinowy pobudza także aktywność dekarboksylazy kwasu glutaminowego, zwiększając w ten sposób syntezę GABA. Wysokie dawki dodatkowo hamują transaminazę GABA, tzn. enzym rozkładający ten neuroprzekaznik, oraz blokują kanały wapniowe typu T.

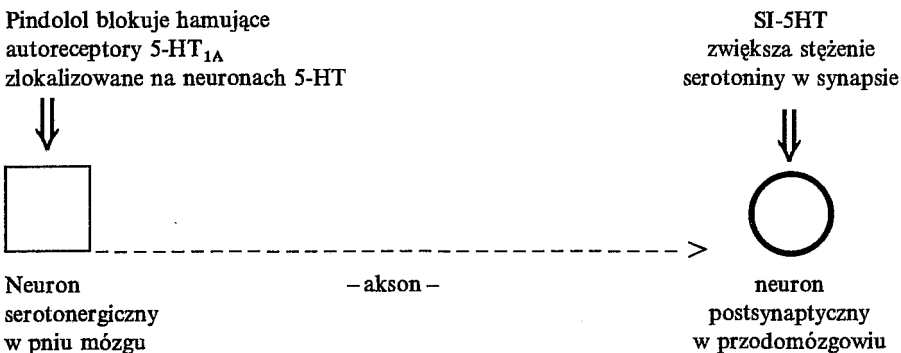
Opisane efekty karbamazepiny i kwasu walproinowego mogą, jak łatwo zauważyć, prowadzić do nasilania hamowania aktywności neuronów i w ten sposób potencjalizacji działania litu w stanach pobudzenia oun. Warto w tym miejscu zwrócić uwagę na fakt, że łączenie substancji biologicznie czynnych o działaniu hamującym i odmiennym mechanizmie, (to znaczy spowodowanie wystąpienia synergizmu) może mieć przewagę nad zwiększaniem dawki pojedynczego leku. W ten sposób maleją szanse spotęgowania efektów toksycznych wynikających z całkowitego zamknięcia jednego z torów przemian metabolicznych czy regulacyjnych czynność neuronu (inaczej mówiąc działania niepożądane „rozkładają” się na większą grupę procesów biologicznych).

Szansę dalszego rozwoju terapii łączonej litu z innymi środkami psychotropowymi należy jednak ocenić negatywnie, głównie ze względu na bardzo niski współczynnik terapeutyczny litu i niezwykle wysokie prawdopodobieństwo interakcji farmakokinetycznej. Bardziej obiecujące są próby poszukiwania bezpieczniejszych związków które by mogły selektywnie hamować aktywność IMPazy. Ponadto, omówiona koncepcja działania jonów litu i roli zmian w obrotach błonowych fosfatydyloinozytoli w zaburzeniach afektywnych nie jest w pełni pozytywnie zweryfikowana.

## Rola receptorów 5HT<sub>1A</sub> w interakcjach z lekami przeciwdepresyjnymi

Kolejną sprawą zasługującą na uwagę, jest stosowanie w terapii depresji antagonistów receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub> (w tym z grupy nieselektywnych antagonistów receptorów adrenergicznych beta – pindololu) łącznie z SI-5HT. Przed dokładniejszym wyjaśnieniem tej kwestii należy wspomnieć krótko o budowie i funkcjonowaniu układu serotonergicznego. Składa się on ze szlaków neuronalnych wywodzących się z jąder szwu pnia mózgu unerwiających przodomózgowie. Aktywność bioelektryczna neuronów jąder szwu oraz synteza serotoniny znajduje się pod kontrolą autoreceptorów serotonergicznyc. Należą one do podtypu receptora 5-HT<sub>1A</sub>. Pobudzenie receptorów 5-HT<sub>1A</sub> poprzez uwolnioną endogennie serotoninę lub selektywnych agonistów receptorowych prowadzi do zahamowania aktywności neuronów 5-HT i blokady uwalniania serotoniny (mechanizm autoregulacji). W badaniach przedklinicznych przy użyciu metod elektrofizjologicznych i mikrodializy *in vivo* potwierdzono wygaszanie aktywności neuronów 5-HT po jednorazowym podaniu SI-5HT (Gartside i wsp., 1995). To hamowanie zanika stopniowo w miarę podawania kolejnych dawek SI-5HT, prawdopodobnie na skutek stopniowego spadku wrażliwości lub liczby autoreceptorów 5-HT<sub>1A</sub> w jądrach szwu. W ten sposób dochodzi w rezultacie do odhamowania aktywności ośrodkowego układu 5-HT, to znaczy do sytuacji skutkującej coraz silniejszym wzrostem stężenia serotoniny w przodomózgowiu. Moment wystąpienia adaptacji receptorowej wyraźnie koreluje z czasem pojawienia się poprawy klinicznej w depresji, stąd opisane zjawisko jest uważane przez część psychofarmakologów za istotne z punktu widzenia efektu przeciwdepresyjnego SI-5HT.

Przedstawione badania stanęły u podstaw koncepcji, według której stosowanie antagonistów receptorów 5-HT<sub>1A</sub> jednocześnie z SI-5HT, może istotnie przyczynić się do przyspieszenia efektu biochemicznego i w konsekwencji klinicznego leków przeciwdepresyjnych. Antagoniści receptora 5-HT<sub>1A</sub> na skutek blokady autoreceptorów 5-HT<sub>1A</sub> mogą szybko prowadzić do sytuacji przy-



Ryc. 2. Schemat interakcji antagonistów receptorów 5-HT<sub>1A</sub> (pindolol) z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SI-5HT)

pominającej opisany powyżej adaptacyjny spadek wrażliwości lub liczby autoreceptora serotoninowego. Wstępne badania kliniczne sugerują, że dodanie buspironu (częściowego agonisty receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, zachowującego się jak funkcjonalny antagonist) nasila działanie fluwoksaminy w depresji odpornej na leczenie (Joffe i Schuller, 1993). Jeszcze bardziej interesujące są wstępne wyniki wskazujące na przyspieszenie efektu przeciwdepresyjnego paroksetyny przez jednoczesne stosowanie niskich dawek pindololu (nieselektywny antagonist receptorów beta adrenergicznych i 5-HT<sub>1A</sub>) (Artigas i wsp., 1994). Jednak rola adaptacyjnych zmian w autoreceptorach 5-HT<sub>1A</sub> w efektach klinicznych SI-5HT nie jest do końca rozstrzygnięta. W niektórych badaniach nie potwierdzono desensytyzacji tej grupy receptorów na tle przewlekłego, wielotygodniowego stosowania citalopramu (Hjorth i Auerbach, 1994). Dyskutowany mechanizm potencjalizacji terapii przeciwdepresyjnej wymaga więc dalszych badań i wyjaśnienia na ile obserwowane zmiany charakterystyczne dla fluoksetyny czy paroksetyny dotyczą również innych SI-5HT.

## Konkluzja

Niezwykle trudno jest znaleźć wspólną konkluzję dla tak obszernego i wielowątkowego tematu jakim są interakcje lekowe. Niewątpliwie, fenotyp lub genotypowanie pacjentów z tak zwanym problemem terapeutycznym powinno stopniowo stawać się codzienną praktyką kliniczną. Jednorazowe badanie tego rodzaju pozwala nie tylko na optymalizację terapii, ale też na zmniejszenie kosztów leczenia w wyniku skrócenia czasu pobytu pacjentów w szpitalach. Z kolei badanie interakcji farmakodynamicznych stwarza interesujące perspektywy wprowadzenia nowych metod terapii skojarzonej do leczenia chorób psychicznych. Nie ulega więc wątpliwości, że interakcje lekowe nie powinny być kojarzone jedynie z niekorzystnym oddziaływaniem farmaceutyków.

## Piśmiennictwo

- Apter JT., Woolfolk RL.: Lithium augmentation of buopriion in refractory depression. *Ann Clin. Psychiat.*, 1990, 2, 7–10.
- Aranow RB, Hudson Ji, Pope HG, Grady TA, Laage TA, Bell IR, Cole JD, Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *A. J. Psychiat.* 1989, 146, 911–913.
- Artigas F., Perez V., Alvarez E.: Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin uptake inhibitors. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1994, 51, 248–251.
- Atack JR., Broughton HB., Pollack SJ.: Inositol monophosphatase – a putative target for L+ in the treatment of bipolar disorder. *Trends in Pharmacol. Sci.*, 1995, 18, 8, 343–349.
- Baldessarini RJ., Vogt M.: Release of 3H-dopamine and analogous monoamines from rat striatal tissue. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 1988, 8, 205–216.
- Benfield P, Ward A, Fluvoxamine, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986, 32, 313–334.
- Daniel WA, Farmakogenetyka: polimorfizm genetyczny metabolizmu leków – charakterystyka ogólna, znaczenie kliniczne, fenotypowanie. XIV Zimowa Szkoła Farmakologii PAN

- pt. *Biomedycyna Molekularna*, Mogilany 1997, pod redakcją I. Nalepy i R. Przewłockiego, Kraków 1997, str. 39–48.
- DeBattista Ch, Sofuoglu M, Schatzberg AF, Serotonergic synergism: the risks and benefits of combining the selective serotonin reuptake inhibitors with other serotonergic drugs. *Biol. Psychiat.* 1998, 44, 341–347.
- DeVane CL, Clinical implications of dose-dependent cytochrome P-450 drug-drug interactions with antidepressants. *Human Psychopharmacol.* 1998, 13, 329–336.
- Dinan TG.: Lithium augmentation in sertraline-resistant depression: a preliminary dose-response study. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1993, 88, 300–301.
- Gartside SE., Umbers V., Hajos M., Sharp T.: Interaction between a selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist and an SI-5HT in vivo: effect on 5-HT cell firing and extracellular 5-HT. *Br. J. Pharmacol.*, 1995, 115, 1064–1070.
- Gonliaev G., Licht RW., Vestergaard P.: Treatment of acute mania with lithium and clonazepam or zuclopenthixol and clonazepam. *Clin Neuropharm.*, 1992, 15(Suppl. 1): 210B
- Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI, Drug interaction with newer antidepressants: role of human cytochromes P450. *J. Clin. Psychiat.* 1998, 59 (Suppl. 15), 19–27.
- Herman DJ, Krol TF, Dukes GE, Hussey EK, Danis M, Han Y-H, Powell JR, Hak IJ, Comparison of verapamil, diltiazem and labetalol on the bioavailability and metabolism of imipramine. *J. Clin. Pharmacol.* 1992, 32, 176–183.
- Hjorth S., Auerbach SB.: Lack of 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptor desensitization following chronic citalopram treatment, as determined by in vivo microdialysis. *Neuropharmacology*, 1994, 33, 331–334.
- Joffe RT., Schuller DR.: An open study of buspirone augmentation of serotonin uptake inhibitors in refractory depression. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 269–271.
- Kalow W, Pharmacogenetics: past and future. *Life Sci.* 1990, 47, 1385–1397.
- Moeller HJ, Volz HP, Drug treatment of depression in the 1990s. *Drugs* 1996, 52, 625–638.
- Orzechowska-Juzwenko K, Cieślińska A, Roszkowska E, Metabolic efficiency of the liver in patients with breast cancer as determined by pharmacokinetics of phenazone. *Cancer* 1987, 59, 1607–1610.
- Preskorn SH, Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. Publ.: Professional Communications Inc, Caddo, USA, 1996.
- Preskorn SH, Debate resolved: there are differential effects of serotonin selective inhibitors on cytochrome P450 enzymes. *J. Psychopharmacol.* 12, Suppl. B, S89–S97, 1998.
- Reimann IW, Diener U, Frohlich JC, Indomethacin but not aspirin increases plasma lithium ion levels. *Arch. Gen. Psychiat.* 1983, 40, 282–286.
- Schachter SC.: Review of the mechanism of action of antiepileptic drugs. *CNS Drugs*, 1995, 4, 469–477.
- Spigset O, Mjorndal T, Serotonin syndrome caused by a moclobemide-clomipramine interaction. *Lancet* 1993, 306, 248.
- Thomsen K, Schou M, Renal lithium excretion in man. *Am. J. Physiol.* 1968, 215, 823–826.
- Treiser SL., Cascio CS., O'Donohue TL., Thoa NB., Jacobowitz DM., Kellar KJ.: Lithium increases serotonin release and decreases serotonin receptors in the hippocampus. *Science*, 1981, 213, 1529–1531.
- Vadnal R., Parthasarathy R.: Myo-inositol monophosphatase: diverse effects of lithium, carbamazepine and valproate. *Neuropsychopharmacology*, 1995, 12, 4, 277–285.