

Łukasz Święcicki

Interakcje trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Autor omawia najważniejsze interakcje trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z innymi lekami i niektórymi substancjami. Wiele interakcji, m.in. z solami litu, neuroleptykami, benzodiazepinami, hormonami tarczycy, innymi lekami przeciwdepresyjnymi, można wykorzystać w leczeniu depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych i zaburzenia schizoafektywnego, należy jednak pamiętać o tym, że stosowanie kuracji skojarzonych zawsze związane jest także z ryzykiem wystąpienia interakcji niekorzystnych. Te ostatnie również zostały omówione w artykule.

Wprowadzenie

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) to grupa środków najpowszechniej i najdłużej stosowanych w leczeniu stanów depresyjnych (od 1957). Mimo iż na rynku pojawiają się w ostatnich latach nowe leki o innych mechanizmach działania, TLPD nie tracą wyraźnie na znaczeniu zarówno ze względu na dużą skuteczność, jak i niską cenę. W najbliższej przyszłości sytuacja ta nie ulegnie najprawdopodobniej radykalnej zmianie.

Mechanizm działania TLPD jest złożony i wielokierunkowy. Wspólną cechą całej grupy jest hamowanie wychwytu neuronalnego 5-HT i NA oraz blokowanie receptorów adrenergicznych α_1 i α_2 . Większość TLPD wywiera dość silne działanie blokujące receptor cholinergiczny typu M. Większość leków wpływa także antagonistycznie na receptor histaminowy H_1 (109). Z tego względu niektórzy określają TLPD jako „pięć lub więcej leków w jednym” (183).

Tak szeroki zakres działania TLPD wskazuje na możliwość występowania wielu interakcji farmakokinetycznych, a zwłaszcza farmakodynamicznych. Tymczasem „wiedza o interakcjach TLPD z innymi związkami i lekami jest działem psychofarmakologii, który ma krótką historię [...] zawiera wiele luk, niewiele też wiadomo o innych potencjalnych możliwościach interakcji” (152).

Celem tego opracowania jest przegląd danych dotyczących interakcji TLPD. Autor rozpoczynający pracę nad tym zagadnieniem staje wobec dwóch, wydawałoby się wykluczających się nawzajem, problemów – otóż informacji jest z jednej strony zbyt dużo, a z drugiej zbyt mało. Przyczyną takiego stanu jest duża liczba doniesień kazuistycznych, których autorzy sygnalizują wystąpienie jakiegoś „wydarzenia farmakologicznego”, ale oczywiście

nie wprowadzają informacji porządkujących. W przypadku opracowań pogładowych przyczyną trudności w ich przyswojeniu jest nie zawsze przejrzysty i logiczny sposób porządkowania danych. Wydaje się, że z punktu widzenia lekarza praktyka, największe znaczenie mają te interakcje, których wystąpienie jest bardziej prawdopodobne. Trzeba więc brać pod uwagę nie tylko czyste prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji między TLPD a danym lekiem, ale także prawdopodobieństwo przyjmowania tego leku przez pacjenta z depresją. Z tego względu wydaje się uzasadnione oddzielne omówienie interakcji TLPD z innymi lekami psychotropowymi i osobne z pozostałymi lekami, ponieważ prawdopodobieństwo przyjmowania np. benzodiazepin jest w przypadku chorych z depresją zdecydowanie większe niż prawdopodobieństwo leczenia przeciwzkrzepowego.

Staralem się uwzględnić w tym opracowaniu zarówno korzystne, jak i niekorzystne interakcje TLPD. Można przypuszczać, że w praktyce często spotykamy się z interakcjami korzystnymi lub częściowo korzystnymi (wskazuje na to powszechna praktyka łączenia różnych leków). W piśmiennictwie sytuacja jest jednak odwrotna – częściej opisywane są interakcje niekorzystne, częściowo dlatego, że wiele osób uważa te zagadnienia za bardziej istotne, częściowo także dlatego, że do opisanie interakcji niekorzystnej wystarcza mniejsza liczba danych (z łatwo zrozumiałych względów związanych z zagadnieniami bezpieczeństwa kuracji). Taka sytuacja może być również przyczyną tego, że interakcje niekorzystne wydają się dominować w tym opracowaniu.

I. INTERAKCJE TLPD Z LEKAMI PSYCHOTROPOWYMI

1. TLPD + barbiturany

Przed wprowadzeniem anksjolityków nowego typu barbiturany były często stosowane jako uzupełniające leki uspokajające. Obecnie stosuje się je w psychiatrii o wiele rzadziej. Równoczesne podanie barbituranów powoduje obniżenie osoczowego poziomu amitryptyliny, dezipraminy i nortryptyliny. Badania dotyczyły takich barbituranów jak amylobarbiton (39, 176), butalbital (66) i pentobarbiton (187). Obniżenie poziomu leków przeciwdepresyjnych w osoczu wynosiło około 50%.

Mechanizm

Barbiturany silnie indukują enzymy wątrobowe przyspieszając metabolizm i wydalanie TLPD.

Znaczenie

Łączne podawanie leków z obu tych grup może prowadzić do osłabienia działania przeciwdepresyjnego. Podawanie barbituranów w przypadku drgawek, które mogą wystąpić po zatruciu TLPD może być niekorzystne ze względu na hamujący wpływ na ośrodek oddechowy. Stosowanie kuracji skojarzonych TLPD i barbituranami nie jest wskazane.

2. TLPD + benzodiazepiny

Benzodiazepiny pełnią obecnie tę samą funkcję jaką kiedyś pełniły barbiturany – są powszechnie używane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu lęku. Są także często podawane łącznie z TLPD. Stosowanie takich kuracji skojarzonych ma swoje dobre i złe strony.

a. *Amitryptylina + chlordiazepoksyd*

To połączenie jest dobrze zbadane ze względu na to, że firma Roche wprowadziła na rynek Limbitrol – preparat stanowiący mieszanekę tych leków. Wyniki badań wskazują, że częstość działań niepożądanych przy stosowaniu tego preparatu nie jest większa niż przy stosowaniu każdego z tych leków oddzielnie (80). Niemniej jednak opisano kilka przypadków działań niepożądanych. U chorego z depresją otrzymującego 150 mg amitryptyliny i 40 mg chlordiazepoksydu na dobę wystąpiły zaburzenia świadomości i koordynacji, zachowywał się on „jak pijany” (98). Dwóch innych chorych otrzymujących taką łączoną kurację skarżyło się na senność, zaburzenia pamięci, niewyraźną mowę (1). U czterech chorych leczonych Limbitrolem obserwowano urojenia, zaburzenia świadomości, niepokój (prawdopodobnie chodzi tu o wystąpienie majaczenia związanego z ośrodkowym zespołem cholinolitycznym), wysychanie w jamie ustnej, nieostre widzenie (26).

b. *Inne TLPD i benzodiazepiny*

Badania wpływu nitrazepam, diazepam, oksazepam i chlordiazepoksydu na stały osoczowy poziom nortryptyliny i amitryptyliny (175), oraz diazepam i chlordiazepoksydu na poziom nortryptyliny (76), a także alprazolamu na poziom klomipraminy (40) nie wskazują na występowanie interakcji, choć alprazolam może zwiększać osoczowy poziom imipraminy. Opublikowano opis kazuistyczny pacjenta u którego po podaniu 3 mg klonazepam osoczowy poziom dezipraminy obniżył się o połowę, a po odstawieniu klonazepam ponownie wzrósł (55). Triazolam podawany łącznie z imipraminą nie zmniejsza skuteczności działania przeciwdepresyjnego tego leku (46).

Mechanizm

Mechanizm występujących interakcji nie jest jasny. W przypadku niektórych połączeń może dochodzić do synergistycznego działania hamującego OUN i nasilenia działania cholinolitycznego.

Znaczenie

W piśmiennictwie można się spotkać z różnymi opiniami dotyczącymi celowości łączenia TLPD z benzodiazepinami. Z jednej strony podawanie anksjolityków pozwala na szybkie (kilka dni) uzyskanie efektu przeciwłękowego, podczas gdy na początek działania TLPD trzeba czekać 2–3 tygodnie. Z drugiej jednak strony wyniki badań na szczurach wskazują, że benzodiazepiny (a także hydroksyzyna) znoszą serotonergiczny efekt działania leków przeciwdepresyjnych (125) i nie są skuteczne w likwidowaniu wyuczonej bez-

radności u zwierząt doświadczalnych. Powszechnie uważa się, że same benzodiazepiny nie wywierają działania przeciwdepresyjnego. W piśmiennictwie pojawiały się co prawda opinie na temat przeciwdepresyjnej aktywności alprazolamu, ale brak jest w tej sprawie przekonujących dowodów, szczególnie jeśli chodzi o leczenie depresji typu endogennego (189). Zdaniem Pużyńskiego (156) decydując się na stosowanie łączonej kuracji TLPD i benzodiazepinami należy się liczyć z wystąpieniem „reakcji paradoksalnych w postaci zachowań impulsywnych, stanów pobudzenia psychoruchowego, narastania lęku i niepokoju”, „pozornych popraw stanu klinicznego związanych z uspokojeniem chorego przy utrzymywaniu się głębokiego obniżenia nastroju i tendencji samobójczych” oraz nasilenia działania cholinolitycznego TLPD, co może doprowadzić do wystąpienia zaburzeń świadomości.

Należy także brać pod uwagę, że u niektórych osób, zwłaszcza otrzymujących leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym, może dojść do nasilenia senności i zaburzeń koncentracji uwagi i dodatkowe podawanie benzodiazepin może nasilić ten efekt.

W praktyce klinicznej stosowanie łączonych kuracji TLPD i benzodiazepinami jest raczej regułą niż wyjątkiem (wg danych podanych przez Sussmana [189] np. alprazolam jest stosowany łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi w 84, a lorazepam w 66%), niewątpliwie tak powszechne stosowanie tego typu leczenia nie zawsze jest w wystarczającym stopniu uzasadnione. Wydaje się, że często pewien wpływ na dobór takiej kuracji wywiera nacisk ze strony pacjentów, którzy np. wolą przyjmować benzodiazepiny niż neuroleptyki, choć przy pomocy leków z tej drugiej grupy niejednokrotnie można by osiągnąć ten sam skutek.

3. TLPD + buspiron

Buspiron jest częściowym agonistą receptora 5-HT_{1A}, działającym presynaptycznie i postsynaptycznie. Ponieważ wyniki badań na zwierzętach wskazują, że lek może zwiększać aktywność katecholamin w korze czołowej (71), próbowano stosować buspiron jako lek wzmagający działanie leków przeciwdepresyjnych z grupy SI-5HT oraz TLPD o silnym działaniu serotonergicznym – klomipraminy. Otwarte badanie skuteczności takiego połączenia przeprowadził Dimitriou (58). Autor zbadał 30 chorych (z tego 8 przyjmowało klomipraminę), którzy nie zareagowali na pierwszą kurację lekiem przeciwdepresyjnym trwającą co najmniej 6 tygodni. Po dołączeniu buspironu poprawę stanu psychicznego obserwowano u 63% pacjentów leczonych klomipraminą. Nie opisywano występowania istotnych klinicznie objawów niepożądanych.

Mechanizm

Interakcja ma charakter farmakodynamiczny. Dotychczas nie prowadzono badań z wykorzystaniem metody podwójnie ślepej próby, których celem byłaby ocena skuteczności przeciwdepresyjnej łączonej kuracji buspiron + TLPD. Prawdopodobnie interakcja dotyczy jedynie leków o silnym działaniu serotonergicznym – takich jak klomipramina.

Znaczenie

Buspiron jest lekiem dobrze tolerowanym. Dotychczas nie odnotowano żadnych poważnych objawów niepożądanych podczas jego stosowania. Gdyby dane o skuteczności połączenia klomipramina – buspiron potwierdziły się, to można by uznać taką kurację za wartościową w leczeniu depresji lekoopornej (189).

4. TLPD + neuroleptyki

Kuracje skojarzone neuroleptykami i TLPD są stosowane dość często, szczególnie jeśli uwzględni się również podawanie neuroleptyku wyłącznie jako leku nasennego. Często są to kuracje z wyboru, należy jednak pamiętać, że nie są one pozbawione wad.

Dodatkowe podanie haloperidolu może znacząco zwiększyć osoczowe stężenie leków przeciwdepresyjnych. Badania poziomu leku u 30 osób otrzymujących podobną dawkę dezipraminy wykazały, że u dwóch chorych, którzy równocześnie przyjmowali haloperidol stały poziom dezipraminy w osoczu był ponad dwukrotnie wyższy niż u pacjentów nie otrzymujących haloperidolu (134). Także równoczesne podawanie TLPD i neuroleptyków fenotiazynowych może być przyczyną zwiększenia poziomu obu leków we krwi (159, 130, 177, 121) co zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia cholinolitycznych objawów niepożądanych. Opisywano częstsze występowanie późnych dyskinez (52, 41). TLPD mogą także maskować pojawiające się objawy późnych dyskinez i przez to sprzyjać dalszemu rozwojowi zaburzeń (52). Zdaniem Conrada i Kudlera (48) następstwem interakcji pomiędzy dezipraminą a neuroleptykami może być zaostrzenie objawów depresji oraz objawów wytwórczych, spowodowane toksycznym poziomem TLPD.

Wyniki badania z udziałem 13 chorych na schizofrenię nie wykazały interakcji pomiędzy bromperidolem i dezipraminą (191).

Uważa się, że w przypadku neuroleptyków tioksantenowych ryzyko interakcji z TLPD jest mniejsze, np. Linnet (120) wykazał, że perfenazyna powoduje wzrost osoczowego stężenia nortryptyliny, natomiast zyklopentiksol nie wpływa ani na poziom amitryptyliny, ani na poziom nortryptyliny w osoczu.

Nie stwierdzono wpływu amitryptyliny na farmakokinetykę risperidonu (178).

Mechanizm

Haloperidol hamuje metabolizm TLPD zwalniając w ten sposób ich eliminację z organizmu. Na przykład wydalanie z moczem znakowanej imipraminy u dwóch chorych na schizofrenię otrzymujących haloperidol w dawce 12–20 mg/dobę zmniejsza się o 35% do 40% (77).

Znaczenie

Interakcję uważa się za udowodnioną, choć liczba doniesień jest niewielka. Leki te są często podawane łącznie, a obserwacji dotyczących objawów niepożądanych jest bardzo mało. Trzeba jednak pamiętać o tym, że poziom TLPD może się zwiększać podczas podawania neuroleptyków. W praktyce interakcja

farmakokinetyczna jest wykorzystywana w celu poprawy skuteczności działania TLPD (53).

Pomimo potwierdzonego występowania interakcji farmakokinetycznych neuroleptyki są często stosowane w połączeniu z TLPD. Pużyński (155) uważa, że „w depresji z dużym lękiem, niepokojem, pobudzeniem ruchowym [...] niemal z reguły zachodzi potrzeba stosowania obok właściwego leku przeciwdepresyjnego (jest to najczęściej jeden z klasycznych leków trójpierścieniowych) leku neuroleptycznego lub anksjolitycznego”. Autor uważa, że do takiego celu szczególnie nadają się takie neuroleptyki jak perazyna, lewopromazy-na, sulpiryd i flupentyksol, nie poleca natomiast, często stosowanych, chlorprotiksenu i tioridazyny (pierwszego ze względu na możliwość nasilenia niepożądanych działań cholinolitycznych, drugiego – kardiotoksycznych). Niemal równie często stosuje się łączone kuracje neuroleptykami i lekami przeciwdepresyjnymi u chorych ze schizofrenią. Wyniki badania przeprowadzonego przez autorów kanadyjskich (111) wskazują, że tym kraju leki przeciwdepresyjne otrzymuje aż 94% chorych na schizofrenię (w połączeniu z neuroleptykami). W piśmiennictwie można znaleźć wiele prac oceniających skuteczność łączonego leczenia TLPD i neuroleptykami w depresji urojeniowej, psychozie schizoafektywnej, depresji popsychotycznej. Amore i wsp. (8) podają, że stosowanie TLPD w monoterapii pozwala na uzyskanie dobrej reakcji u 20–25% chorych z depresją urojeniową, podczas gdy leczenie skojarzone z użyciem neuroleptyków pozwala na zwiększenie skuteczności do 68–95%. Wyniki badania retrospektywnego przeprowadzonego przez Browna i wsp. (38) wskazują, że w leczeniu depresji psychotycznej leczenie skojarzone jest istotnie skuteczniejsze niż monoterapia lekiem przeciwdepresyjnym. Podobne wyniki, także w badaniu retrospektywnym, uzyskali Kaskey i wsp. (100), Minter i Mandel (127), Nelson i Bowers (133). Z drugiej jednak strony Keck i wsp. (103) podkreślają, że prace dotyczące oceny skuteczności kuracji skojarzonej lekami przeciwdepresyjnymi i neuroleptykami są bardzo często niezupełnie poprawne metodologicznie. Ich zdaniem wyniki jedyne kontrolowanego badania oceniającego skuteczność takiego połączenia w leczeniu depresji w przebiegu psychozy schizoafektywnej wskazują, że taka kuracja skojarzona nie jest skuteczniejsza niż leczenie samymi neuroleptykami.

Interakcja farmakodynamiczna jest związana z korzystnym działaniem neuroleptyków na lęk i niepokój. Ponieważ mechanizm tego działania jest inny niż w przypadku TLPD – działanie może się ujawnić szybciej.

5. TLPD + karbamazepina

Karbamazepina jest lekiem od dawna stosowanym w leczeniu padaczki, stąd też piśmiennictwo dotyczące interakcji tego leku z innymi środkami stosowanymi w leczeniu padaczki jest o wiele bogatsze, niż dotyczące interakcji karbamazepiny z lekami przeciwdepresyjnymi. W klinice chorób afektywnych karbamazepina jest stosowana głównie jako lek normotymiczny,

choć pojawiają się pojedyncze doniesienia o korzystnym działaniu tego leku w depresji.

Karbamazepina indukuje metabolizm wątrobowy wielu innych leków w tym TLPD. Stwierdzono, że karbamazepina zmniejsza mniej więcej o połowę osoczowe stężenie TLPD. Działanie takie opisano w przypadku nortryptyliny, amitryptyliny, doksepyny i imipraminy (37, 118). Opisano przypadek chorego, u którego łączne podawanie dezipraminy i karbamazepiny spowodowało znaczne obniżenie poziomu dezipraminy w osoczu oraz skargi na dolegliwości sercowe, które mogły być spowodowane zwiększonym poziomem hydroksylowanych metabolitów dezipraminy (21).

Jedyny wyjątek od tej zasady (obniżania poziomu TLPD przez karbamazepinę) obserwowano w przypadku klomipraminy – stwierdzono, że karbamazepina może powodować wzrost stężenia klomipraminy i jej głównego metabolitu (dezmetyloklomipraminy) w osoczu (68).

U kobiety leczonej przewlekłe karbamazepiną stwierdzono objawy zatrucia (nudności, wymioty, nieostre widzenie, zamazana mowa, ataksja) po dołączeniu 150 mg dezipraminy. U pacjentki stwierdzono dwukrotny wzrost stężenia karbamazepiny w osoczu (119).

Opisano także wystąpienie poważnej bradykardii u 66-letniej pacjentki leczonej z powodu przewlekłego zespołu bólowego amitryptyliną i karbamazepiną. U chorej wszczepiono rozrusznik serca. Oba leki odstawiono i po 36 godzinach powrócił prawidłowy rytm zatokowy. Rozrusznik serca został następnie odłączony (115).

Przeprowadzono otwarte badanie pilotażowe z udziałem 10 pacjentów leczonych ambulatoryjnie karbamazepiną i małymi dawkami amitryptyliny (dawki karbamazepiny od 100 do 400 mg, amitryptyliny od 25 do 65 mg). Bardzo dobry efekt terapeutyczny opisano u 5 chorych, u 4 efekt był dobry lub umiarkowany, u jednego stwierdzono niewielką poprawę. Nie obserwowano poważnych objawów niepożądanych. Zdaniem Dietricha i Emricha (57) ocena skuteczności działania przeciwdepresyjnego takiej łączonej kuracji wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Mechanizm

Karbamazepina przyspiesza metabolizm leków będących substratami izoenzymów CYP2C/19 i CYP3A3/4, w związku z tym powoduje zmniejszenie stężenia TLPD i zwiększenie stężenia ich metabolitów w osoczu (11). Równocześnie jednak część autorów uważa, że karbamazepina wywiera (oprócz przeciwmaniakalnego) działanie przeciwdepresyjne. Uważa się, że znaczenie ma tu dopaminergiczne i GABA-ergiczne działanie tego leku (61). Przyczyny zwiększenia poziomu klomipraminy po podaniu karbamazepiny nie są jasne.

Znaczenie

Łączne podawanie karbamazepiny i TLPD może zmniejszyć skuteczność działania przeciwdepresyjnego, przynajmniej w przypadku tych leków, które nie mają aktywnych metabolitów. Zdania na temat konieczności zwiększenia dawki TLPD są rozbieżne. Przy dodawaniu TLPD (dane dotyczą dezipra-

miny) do ustalonej kuracji karbamazepiną należy zwracać uwagę na objawy ewentualnego zatrucia lekiem przeciwdrgawkowym. Dane dotyczące możliwości leczenia depresji lekoopornych przy pomocy karbamazepiny i TLPD wymagają potwierdzenia.

6. TLPD + węglan litu

Jest to połączenie bardzo często stosowane w leczeniu depresji odpornej na leczenie (168, 132). Według Rouillona i Gorwooda (162) opublikowano 22 opisy kazuistyczne, 5 prac dotyczących badań otwartych i 9 prac dotyczących badań z użyciem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, poświęconych zagadnieniu łącznego stosowania soli litu i leków przeciwdopresyjnych (głównie TLPD). Wyniki trzech badań z wykorzystaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo nie wykazały statystycznie istotnej różnicy pomiędzy węglanem litu a placebo stosowanymi jako uzupełnienie TLPD (99, 214, 185). Jednak w dwóch badaniach stosowano bardzo niską dawkę węglanu litu (250 mg), a w jednym badaniu grupa była bardzo nieliczna (7 chorych). Wyniki pozostałych sześciu badań wskazują na to, że dodanie soli litu do kuracji lekiem przeciwdopresyjnym pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia i przyspieszenie początku działania przeciwdopresyjnego. Opinie co do tego jaki powinien być poziom litu w osoczu podczas łączonej terapii są rozbieżne. Rybakowski i Matkowski (164) stwierdzili, że odsetek dobrych reakcji na leczenie jest taki sam u chorych u których poziom litu wynosił mniej niż 0,7 mEq/l i u tych u których przekraczał tę wartość. Tymczasem według Thase i wsp. (196) u chorych z gorszą reakcją na łączoną terapię poziom litu jest wyższy (0,83 mEq/l) niż u reagujących dobrze (0,56 mEq/l), a Katona i wsp. (101) są wręcz przeciwnego zdania. Ostatecznie więc trudno uznać to zagadnienie za rozwiązane.

Są również pojedyncze opisy dotyczące wystąpienia działań niepożądanych. Opisano na przykład pojawienie się drżenia, zaburzeń pamięci i omamów słuchowych u pacjenta w podeszłym wieku otrzymującego węglan litu w dawce 900 mg/dobę i nortryptylinę w dawce 50 mg/dobę (16). Wysuwano także przypuszczenia, że TLPD mogą zwiększać prawdopodobieństwo występowania niedoczynności tarczycy u chorych otrzymujących węglan litu (161).

Mechanizm

Mechanizm potencjalizacji działania przeciwdopresyjnego przez sole litu nie jest znany, może jednak obejmować nasilenie neuroprzebieżnictwa serotoninowego (75, 36). Ten sam mechanizm mógłby być także przyczyną opisywanych działań niekorzystnych. Można także brać pod uwagę wpływ na inne układy neuroprzebieżnikowe (np. noradrenergiczny, cholinergiczny). Nie można także wykluczyć pierwotnego działania przeciwdopresyjnego samego litu (162). Rouillon i Gorwood (162) uważają, że interakcja między litem i LPD nie ma charakteru farmakokinetycznego. Płaźnik (143) zauważa, że ponieważ terapeutyczne działanie litu nie odbywa się na poziomie presynaptycznego uwalniania neuroprzebieżników, ale przez modyfikację czynności tzw. drugich

przekazników (a w szczególności fosfatydyloinozytoli), można by spekulować, że lit może wyraźniej zwiększać siłę działania leków dopaminergicznych lub agonistów receptora 5-HT_{1A}, związanych z aktywnością cykazy adenylowej. Autor podkreśla, że rozważania te mają charakter teoretyczny i nie zostały poparte wynikami systematycznych badań.

Znaczenie

Połączenie soli litu i TLPD jest na ogół dobrze tolerowane, jest to skuteczny sposób postępowania w przypadku depresji lekoopornej, jakkolwiek nie jest to oczywiście panaceum. Szczególne środki ostrożności trzeba zachować podczas leczenia osób w podeszłym wieku ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów neurotoksycznych oraz dzieci i młodzieży ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń ze strony układu przewodzącego serca. W celu uniknięcia objawów zatrucia niektórzy klinicyści zalecają utrzymanie osoczowego stężenia litu na poziomie 0,4 mEq/l podczas łącznego podawania TLPD (166). Płaźnik (143) podkreśla, że potencjalnie niebezpieczne mogą być połączenia soli litu z lekami o silnym działaniu serotoninergicznym (patrz Mechanizm interakcji).

7. TLPD + metylfenidat

Od początku lat 60-tych próbowano stosować leki psychostymulujące (deksroamfetaminę, metylfenidat, pemolinę) do leczenia depresji lub jako lek wzmagający reakcję na TLPD, IMAO czy SI-5HT. Wyniki badań otwartych potwierdzały słuszność takiego postępowania (51). Jednak wyniki badań kontrolowanych nie potwierdzają większej skuteczności łączonych kuracji LPD i metylfenidatem czy innymi lekami psychostymulującymi. Początkowo uważano, że metylfenidat wzmacnia działanie trzeciorzędowych TLPD, ponieważ zwiększa ich poziom w osoczu (209). Jednak wspomagające działanie przeciwdepresyjne metylfenidatu opisywano także w przypadku dezipraminy pomimo, iż jej poziom po dodaniu leku stymulującego nie wzrastał (60). Być może interakcja ma charakter farmakodynamiczny i jest związana z dopaminergicznym działaniem leków psychostymulujących. Wyniki badań dotyczących znaczenia przekazywania dopaminergicznego w patogenezie depresji są niejednoznaczne, ale wielu autorów uważa, że przekazywanie to jest jednak upośledzone (136).

Trzeba jednak także wspomnieć o doniesieniu dotyczącym nasilenia się zaburzeń zachowania u dwóch pacjentów w wieku dojrzewania leczonych metylfenidatem i imipraminą. Zaburzenia ustąpiły po odstawieniu obu leków (78).

Mechanizm i znaczenie

Nie jest do końca jasne na ile istotna jest farmakokinetyczna, a na ile farmakodynamiczna, interakcja między TLPD i metylfenidatem. Wyniki badań kontrolowanych nie potwierdzają skuteczności takiego połączenia. Niektórzy autorzy (136) uważają, że łączna kuracja lekiem psychostymulującym i TLPD może być stosowana jedynie wówczas, gdy zawiodą konwencjonalne metody

leczenia. Autorzy podkreślają, że należy w każdym wypadku uzyskać świadomą zgodę chorego na leczenie oraz poinformować pacjenta o niebezpieczeństwie uzależnienia związanym z podawaniem środków psychostymulujących. Inni są zdania, że połączenie takie raczej nie powinno być stosowane (45).

8. TLPD + mianseryna

Wyniki badań wskazują, że kuracja imipraminą i mianseryną może być skuteczniejsza niż leczenie samą imipraminą (114). Wyniki innego badania wskazują, że połączenie mianseryna-imipramina jest skuteczniejsze niż połączenie mianseryna-dezipramina w leczeniu zaburzeń depresyjnych występujących po udarze mózgu (113). Medhus i wsp. (126) stwierdzili, że leczenie TLPD + mianseryna jest skuteczniejsze niż kuracja TLPD + placebo. Autorzy stosowali różne TLPD (amitryptylinę, klomipraminę, nortryptylinę, doksepinę, trimipraminę i imipraminę).

Mechanizm

Łączne podanie leku o działaniu antagonistycznym wobec receptora presynaptycznego α_2 jakim jest mianseryna i leku hamującego zwrotny wychwyt serotoniny jakim jest m.in. klomipramina, czy w mniejszym stopniu imipramina, nasila zarówno przekąźnictwo serotonergiczne jak i noradrenergiczne, co może wzmacniać skuteczność przeciwdepresyjną (194).

Znaczenie

Zgodnie z założeniem, że łączne podawanie leków przeciwdepresyjnych wpływających na przekąźnictwo serotonergiczne i noradrenergiczne może zwiększać skuteczność działania przeciwdepresyjnego opracowano nową grupę leków, której przedstawicielem jest wenlafaksyna (tzw. SNRI).

9. TLPD + moklobemid

Z wprowadzeniem do lecznictwa moklobemidu – selektywnego odwracalnego inhibitora monoaminoooksydazy – wiązano nadzieje na przewycięzenie wszelkich niedogodności związanych z podawaniem klasycznych IMAO. W pewnym sensie można powiedzieć, że nadzieje te spełniły się, wydaje się jednak, że nie dotyczy to możliwości bezpiecznego łączenia z TLPD.

Opisano kilka przypadków zespołu serotoninowego u chorych przyjmujących moklobemid i klomipraminę (63, 54, 179). Opisano także przypadek prawdopodobnego zespołu serotoninowego zakończonego zgonem w wyniku łącznego przedawkowania moklobemidu, klomipraminy i tramadolu (88). Wyniki badania przeprowadzonego przez Dingemans'a i wsp. (59) wskazują, że moklobemid w dawce 300 mg/dobę można podać bezpiecznie po 24 godzinach od chwili odstawienia amitryptyliny (75 mg/d) lub klomipraminy (100 mg/d).

Mechanizm

Interakcja ma charakter interakcji farmakodynamicznej. Moklobemid hamuje metabolizm 5-HT w szczelinie synaptycznej, a klomipramina hamuje zwrotne

wchłanianie tego neuroprzekaźnika, z tego powodu dochodzi do wzmożenia neuroprzekaźnictwa serotonergicznego.

Znaczenie

Nie należy łącznie podawać moklobemidu i TLPD, szczególnie dotyczy to TLPD silnie wpływających na przekaźnictwo serotonergiczne (klomipramina).

10. TLPD + nieselektywne inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO)

Opublikowano bardzo wiele doniesień o niekorzystnych interakcjach między przedstawicielami tych dwóch grup leków, w tym także doniesienia o zgonach. Podczas łącznego stosowania leków z tych grup może dojść do nasilenia działania tymoleptycznego i odhamowującego, zwiększenia liczby i stopnia nasilenia objawów niepożądanych, np. zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, działania kardiotoksycznego, zaburzeń rytmu, wpływu hipertermicznego, drgawkowego, cholinolitycznego działania ośrodkowego (151). Mechanizm interakcji jest związany z nadmiernym zwiększeniem neuroprzekaźnictwa serotonergicznego i noradrenergicznego (TLPD hamują wychwyt zwrotny a IMAO unieczynnianie w szczelinie synaptycznej). Ponieważ w Polsce IMAO nie są stosowane interakcje te nie będą szerzej omawiane w tej pracy. Trzeba jednak pamiętać, że selegilina, która jest stosowana w leczeniu parkinsonizmu jest jedynie częściowo selektywnym IMAO-B (108).

11. TLPD + selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SI-5HT)

Szczegółowe dane dotyczące interakcji pomiędzy tymi dwiema grupami leków przeciwdepresyjnych przedstawiono w przeglądzie opracowanym przez Puzyńskiego (157, 158).

Między lekami z grupy SI-5HT a TLPD występują interakcje farmakokinetyczne (w większości przypadków potwierdzone wynikami badań z udziałem zdrowych ochotników), związane z faktem hamowania aktywności izoenzymów P450 przez przedstawicieli tej pierwszej grupy. Interakcje te mogą mieć następstwa niekorzystne – w związku z przekroczeniem toksycznego poziomu TLPD w osoczu, ale także korzystne – zwiększenie skuteczności leczenia w przypadku oporności na TLPD. Zagadnienia te zostały bardziej szczegółowo przedstawione przy poszczególnych przedstawicielach SI-5HT. Połączenie TLPD i SI-5HT zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, choć zdaniem Lane i Baldwina (112), autorów pracy przeglądowej dotyczącej tego zagadnienia, w rzeczywistości ryzyko takie nie jest duże. Lane i Baldwin uważają, że ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego zwiększa się u chorych z nadciśnieniem lub miażdżycą, ponieważ u tych pacjentów zmniejsza się wydzielanie tlenu azotu przez śródbłonek naczyń krwionośnych. Jest to związane z faktem, iż tlenek azotu jest głównym czynnikiem równoważącym wpływ serotoniny na naczynia krwionośne mózgowe i obwodowe. Autorzy podkreślają również, że u wielu chorych występują jedynie niektóre objawy zespołu serotoninowego.

a. TLPD + citalopram

Opublikowano jedno doniesienie z którego wynika, że citalopram w dawce 40–60 mg/dobę nie wywarł wpływu na poziom amitryptyliny (u 3 chorych) i klomipraminy (u 1 chorego), obserwowano u nich natomiast poprawę stanu psychicznego (18). Stwierdzono również, że podawanie TLPD chorym otrzymującym citalopram powoduje zwiększenie stężenia tego leku (o 44%) i jego metabolitu – dezmetylcitalopramu (o 111%) (117).

Mechanizm i znaczenie

Metabolity citalopramu wywierają słaby wpływ hamujący na izoenzym P450 CYP2D6, stąd możliwe interakcje z lekami metabolizowanymi przez ten izoenzym.

b. TLPD + fluoksetyna

Obserwowano wzrost osoczkowego poziomu amitryptyliny, klomipraminy, dezipraminy, imipraminy, nortryptyliny i klomipraminy (dwu do czterokrotny, a nawet jeszcze większy) po dodaniu fluoksetyny (12, 203, 72, 206, 167, 20, 28). Jeśli dawka TLPD nie została zredukowana, to po podaniu fluoksetyny obserwowano występowanie objawów zatrucia. Opisywano majaczenie i drgawki (149), a nawet zgon (148). Ze względu na długi okres biologicznego półtrwania fluoksetyny interakcja może nastąpić nawet wówczas, gdy TLPD podano kilka dni po odstawieniu fluoksetyny. Zdaniem niektórych autorów pomimo występowania niewątpliwej interakcji farmakokinetycznej między fluoksetyną a TLPD tolerancja takiego połączenia podczas krótkotrwałej kuracji jest dobra i może ono być stosowane przy zachowaniu niezbędnych środków ostrożności (33, 204).

Mechanizm

Fluoksetyna hamuje N-demetylację i utlenianie leków metabolizowanych przez izoenzym CYP2D6 cytochromu P450, co prowadzi do znacznego wydłużenia czasu eliminacji tych związków.

Znaczenie

Interakcja pomiędzy TLPD a fluoksetyną ma duże znaczenie kliniczne. W przypadku łącznego podawania tych środków należy monitorować poziom leków w osoczu krwi chorego. Zdaniem Westermeyera (208) w przypadku dodania 20 mg fluoksetyny dawkę TLPD należy obniżyć o 75%. Należy pamiętać o możliwości występowania opóźnionych interakcji (długi okres półtrwania aktywnego metabolitu – norfluoksetyny). Trzeba także pamiętać, że po odstawieniu fluoksetyny, wówczas, gdy przestanie ona już działać, dawka TLPD może wymagać ponownego zwiększenia. Równocześnie jednak zdaniem niektórych autorów łączna kuracja fluoksetyną i TLPD może być skuteczniejsza np. w leczeniu zespołu lęku napadowego u chorych którzy nie reagowali na leczenie tymi lekami stosowanymi w monoterapii (197).

c. TLPD + fluwoksamina

Fluwoksamina może w umiarkowany sposób podwyższać osoczkowe stężenie amitryptyliny, klomipraminy, dezipraminy i imipraminy (201, 50). Zdaniem

Spino i wsp. (181) zwiększenie poziomu imipraminy i dezipraminy po dołączeniu fluwoksaminy może być bardzo duże, autorzy uważają, że z tego względu takie połączenie w ogóle nie powinno być stosowane. Wykazano, że po dołączeniu fluwoksaminy do kuracji klomipraminą lub amitryptyliną osoczowy poziom tych leków rośnie, podczas gdy poziom metabolitu klomipraminy – dezmetyloklomipraminy – istotnie spada (202). Jeśli dawka TLPD nie zostanie zmniejszona mogą wystąpić objawy toksyczne, choć wskazuje się również na to, że połączenie np. klomipraminy z fluwoksaminą jest dość bezpieczne i na ogół prowadzi jedynie do umiarkowanego zwiększenia poziomu klomipraminy w osoczu, jakkolwiek u dwóch chorych badanych przez Szegediego i wsp. (193) opisano wystąpienie mioklonii.

Mechanizm

Fluwoksamina wywiera umiarkowane działanie hamujące na trzy izoenzymy P450 – CYP2D6, CYP1A2 i CYP3A3/4 co powoduje, iż wywiera wpływ na hydroksylację i N-demetylację TLPD, a co za tym idzie zwiększenie ich stężenia w osoczu.

Znaczenie

Interakcja ma znaczenie kliniczne. Zaleca się zmniejszenie dawki TLPD na podstawie wyniku badania poziomu w osoczu (przynajmniej o 1/3).

d. TLPD + paroksetyna

Opisano znaczne spowolnienie metabolizmu dezipraminy po dołączeniu paroksetyny u zdrowych ochotników (7), a w innym przypadku pięciokrotny wzrost stężenia dezipraminy po podaniu paroksetyny (84). Pojedyncza dawka paroksetyny powoduje także wydłużenie okresu biologicznego półtrwania imipraminy o ponad 50% (6).

Mechanizm

Prawdopodobny mechanizm interakcji polega na silnym hamowaniu przez paroksetynę izoenzymu CYP2D6.

Znaczenie

Występowanie interakcji farmakokinetycznych z lekami metabolizowanymi przez CYP2D6 jest przypuszczalnie bardziej prawdopodobne niż w przypadku innych SI-5HT ze względu na silne działanie hamujące wywierane przez paroksetynę na ten izoenzym.

e. TLPD + sertralina

Opublikowano pojedyncze doniesienie dotyczące zwiększenia poziomu dezipraminy o 250% po podaniu sertraliny w dawce 50 mg/dobę (22) oraz o zwiększeniu poziomu dezipraminy o 60% w takiej samej sytuacji (122). Bazire (23) powołuje się także na niepublikowane wyniki badania, którego autorzy nie stwierdzili istotnego wpływu sertraliny na poziom dezipraminy. Wyniki badań na zdrowych ochotnikach wskazują, że sertralina podwyższa wprawdzie osoczowy poziom dezipraminy, ale interakcja farmakokinetyczna

jest w tym wypadku wyraźnie słabsza niż w przypadku paroksetyny (7) lub fluoksetyny (147). Wyniki innych badań tego typu wskazują, że prawdopodobieństwo interakcji między dezipraminą lub imipraminą i sertralina rośnie, jeśli sertralina podaje się kilkukrotnie (110). Taylor (195) uważa, że niebezpieczeństwo wystąpienia interakcji w połączeniu z TLPD jest w przypadku sertraliny mniejsze niż w przypadku innych leków z grupy SI-5HT.

Mechanizm

Prawdopodobnie hamowanie izoenzymu cytochromu P450 CYP2D6.

Znaczenie

Brak wystarczającej liczby danych. Łączenie sertraliny z TLPD ma być bezpieczniejsze niż w przypadku innych SI-5HT.

12. TLPD + pochodne kwasu walproinowego

Pochodne kwasu walproinowego są od dawna stosowane w leczeniu padaczki, stąd też opisano wiele interakcji tych leków z innymi środkami przeciwpadaczkowymi, mało natomiast wiadomo o interakcjach tych związków z lekami przeciwdepresyjnymi (57). Pochodne kwasu walproinowego są metabolizowane w wątrobie oraz wiążą się silnie z białkami krwi stąd też mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami metabolizowanymi w wątrobie i/lub wiążącymi się silnie z białkami krwi (jak np. TLPD). I tak np. zauważono, że amid kwasu walproinowego może zwiększać osoczowy poziom amitryptyliny i nortryptyliny. Stwierdzono, że podawanie walpromidu w dawce 600 mg/dobę może prowadzić do zwiększenia osoczowego poziomu nortryptyliny o 65% i amitryptyliny o 50% (206). Opisano przypadek chorego z padaczką, skutecznie leczoną przy pomocy kwasu walproinowego, u którego po 12 dniach leczenia klomipraminą w dawce 75 mg/ dobę wystąpił stan padaczkowy. U pacjenta tego stwierdzono znaczne podwyższenie osoczowego poziomu klomipraminy, poziom kwasu walproinowego nie uległ zmianie (56). Także wyniki badań zdrowych ochotników i pacjentów potwierdzają, że dodanie pochodnej kwasu walproinowego do kuracji amitryptyliną może być przyczyną zwiększenia osoczowego poziomu zarówno samej amitryptyliny jak i jej metabolitu – nortryptyliny (213, 27). Z kolei Joseph i Wroblewski (96) opisali przypadek zwiększenia osoczowego poziomu dezipraminy po przerwaniu kuracji stosowanym równocześnie kwasem walproinowym.

Mechanizm i znaczenie. Pochodne kwasu walproinowego mogą hamować oksydację TLPD oraz wypierać je z wiązań z białkami krwi (zwiększając frakcję wolną TLPD). Interakcja może mieć znaczenie pozytywne w przypadku leczenia chorych opornych na leczenie TLPD, może być jednak również przyczyną wystąpienia objawów niepożądanych. Zdaniem Dietricha i Emricha (57) przy równoczesnym stosowaniu tych leków należy utrzymywać osoczowy poziom TLPD oraz pochodnej kwasu walproinowego poniżej poziomu terapeutycznego.

II. INTERAKCJE TLPD Z INNYMI LEKAMI

A. LEKI STOSOWANE W CHOROBAH UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

1. TLPD + inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE)

Toutoungi (199) opisał dwóch chorych otrzymujących enalapril i klomipraminę. U jednego z chorych, w 10 dni po rozpoczęciu kuracji klomipraminą, obserwowano podwyższenie nastroju, u drugiego drażliwość, bezsenność, zaburzenia orientacji. Drugi z chorych otrzymywał poza dwoma wymienionymi lekami także disulfiram. U obu chorych objawy zmniejszyły się po obniżeniu dawki klomipraminy.

Mechanizm

U obu pacjentów stwierdzono zwiększenie stężenia klomipraminy w stosunku do jej głównego metabolitu dezmetylklomipraminy, co może wskazywać na zahamowanie procesu demetylacji klomipraminy przez enalapril.

Znaczenie

Doniesienie ma charakter kazuistyczny. Należy monitorować stan pacjentów otrzymujących inhibitory ACE i klomipraminę.

2. TLPD + beta-adrenolityki

Opisywano występowanie zaburzeń typu depresyjnego podczas leczenia beta-adrenolitykami. Zdaniem Pużyńskiego (150) może to dotyczyć raczej napędu psychoruchowego niż nastroju. Obserwowano korzystny wpływ beta-adrenolityków podawanych w małych dawkach podczas kuracji TLPD w celu korygowania objawów niepożądanych (np. częstoskurczu, drżenia kończyn).

Opisano zwiększenie osoczowego poziomu imipraminy (o 53%) podanej zdrowym osobom otrzymującym labetalol (87). Opisano także podwyższenie osoczowego poziomu imipraminy u dzieci po podaniu propranololu (69).

W ostatnich latach przeprowadzono kilka badań, których celem była ocena skuteczności łączonych kuracji pindololem i LPD (badania dotyczyły TLPD i SI-5HT) (14, 30). Mechanizm tej interakcji miałby polegać na blokowaniu autoreceptora presynaptycznego 5-HT_{1A}. Wyniki badań nie są jednoznaczne (15). Bardziej szczegółowe omówienie tej interakcji znaleźć można w artykule Pużyńskiego (158).

Mechanizm

Zahamowanie wątrobowego metabolizmu imipraminy (labetalol jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6).

Znaczenie

Autorzy doniesienia uważają, że takie połączenie może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Potrzebne są dalsze badania. Doniesienia dotyczą wyłącznie imipraminy. Zaburzenia rytmu serca nie występują podczas łączonych kuracji z pindololem.

3. TLPD + blokery kanału wapniowego

Opublikowano doniesienie dotyczące zwiększenia osoczowego poziomu imipraminy podanej jednorazowo osobom zdrowym otrzymującym werapamil i diltiazem. U tych osób po podaniu imipraminy obserwowano w ekg objawy bloku przedsionkowo-komorowego I lub II stopnia (87). Opisano także korzystne działanie łączonej kuracji TLPD (imipraminy i amitryptyliny) i blokerami kanału wapniowego (werapamil, nifedypina) w przypadku leczenia przewlekłych zespołów bólowych (131). Zdaniem autorów doniesienia podawanie blokerów kanału wapniowego pozwala na obniżenie dawki TLPD stosowanych w leczeniu bólu.

Mechanizm

Blokery kanału wapniowego hamują wątrobowy metabolizm imipraminy (CYP 2D6).

Znaczenie

Autorzy doniesienia sądzą, że takie połączenie może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Potrzebne są dalsze badania. Doniesienia dotyczą wyłącznie imipraminy.

4. TLPD + chinidyna

Opisano zwiększenie osoczowego poziomu nortryptyliny i dezipraminy po jednorazowym podaniu chinidyny zdrowym ochotnikom (17).

Mechanizm

Chinidyna hamuje wątrobową hydroksylację TLPD, prawdopodobnie poprzez działanie na CYP2D6. Chinidyna jest lekiem antyarytmicznym, podobnie TLPD są (jeśli chodzi o wpływ na czynność serca) zaliczane do leków antyarytmicznych I typu – pomiędzy tymi lekami może więc zachodzić interakcja farmakodynamiczna.

Znaczenie

Upośledzenie metabolizmu leków przeciwdepresyjnych może prowadzić do wystąpienia objawów toksycznych. W przypadku łączenia chinidyny z TLPD należy badać osoczowy poziom leków przeciwdepresyjnych.

5. TLPD + propafenon

U 68-letniego pacjenta z wielką depresją, leczonego dezipraminą w dawce 175 mg/dobę, obserwowano znaczne podwyższenie poziomu dezipraminy w osoczu (ponad dwukrotne) oraz objawy niepożądane – wysychanie w ustach, sedacja, drżenie, po podaniu digoksyny i propafenonu. Po przerwaniu kuracji dezipraminą objawy ustąpiły w ciągu pięciu dni, ale poziom osoczowy po ponownym włączeniu TLPD tym razem w dawce 75 mg/d był ponownie podwyższony (102).

Mechanizm

Propafenon hamuje aktywność CYP2D6.

Znaczenie

Pomimo, że opisano tylko jeden przypadek interakcji autorzy zalecają stosowanie mniejszych dawek TLPD u chorych przyjmujących propafenon.

6. TLPD + sympatykomimetyki (o działaniu bezpośrednim)

U osób leczonych protryptyliną obserwowano znacznie nasilone reakcje (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia rytmu serca) po dożylnym podaniu adrenaliny, noradrenaliny i, w mniejszym stopniu, także fenylefryny. Działanie noradrenaliny jest dziewięciokrotnie, a adrenaliny trzykrotnie silniejsze (192). Podobny efekt stwierdzono u osób zdrowych otrzymujących imipraminę (32). U pacjentów leczonych nortryptyliną, dezypraminą i innymi TLPD (w pracy nie podano nazw) opisywano skargi na ciężkie bóle głowy i bóle w klatce piersiowej po wstrzyknięciu lignokainy z noradrenaliną (preparat Xylestine) przed zabiegiem stomatologicznym (31).

Mechanizm

TLPD (i niektóre inne leki przeciwdepresyjne) hamują zwrotny wychwyt noradrenaliny przez neurony adrenergiczne, mogą także wpływać na wrażliwość receptorów presynaptycznych, co w rezultacie powoduje zwiększenie neuroprzeżywalności noradrenergicznej. Podanie w takiej sytuacji noradrenaliny powoduje nadmierną stymulację adrenoreceptorów w układzie sercowo-naczyniowym.

Znaczenie

Interakcja jest dobrze udokumentowana i może mieć poważne następstwa. U osób otrzymujących TLPD nie należy podawać amin sympatykomimetycznych w postaci iniekcji. Nie powinno się także stosować środków miejscowo znieczulających zawierających środki obkurczające naczynia. W przypadku wystąpienia interakcji należy stosować środki blokujące receptor adrenergiczny alfa (np. fentolaminę). Zdaniem niektórych autorów doustne podawanie amin sympatykomimetycznych chorym leczonym TLPD jest mimo wszystko względnie bezpieczne (45).

B. LEKI STOSOWANE W CHOROBYCH UKŁADU ODDECHOWEGO

1. TLPD + izoprenalina

Łączne leczenie izoprenalina i amitryptylina bywa niekiedy stosowane w astmie oskrzelowej. W badaniu dotyczącym możliwych interakcji pomiędzy tymi lekami u 25% leczonych obserwowano tachykardię (32). Opisano jeden przypadek śmiertelnych w skutkach powikłań w następstwie prawdopodobnego nadużycia izoprenaliny i amitryptyliny. U pacjentki wystąpiły zaburzenia rytmu, następnie wymioty. Bezpośrednią przyczyną zgonu było zachłyśnięcie treścią pokarmową (97).

Mechanizm, znaczenie

Mechanizm interakcji – taki jak w przypadku poprzedniej grupy leków. Oba leki wywierają działanie kardiotoksyczne. Opiswany przypadek zgonu miał raczej związek z nadużyciem niż normalnym stosowaniem leku. Należy podkreślić niebezpieczeństwo związane z nadmiernym używaniem wziewnych środków przeciwastmatycznych podczas przyjmowania kardiotoksycznych TLPD.

C. LEKI STOSOWANE W CHOROBAH UKŁADU POKARMOWEGO

1. TLPD + cholestyramina

Opisano przypadek znacznego obniżenia osoczkowego poziomu doksepiny u chorego na depresję, który zaczął przyjmować cholestyraminę w dawce 6 mg dwa razy dziennie. U chorego obserwowano nawrót objawów depresyjnych, które poprzednio, po leczeniu doksepiną, ustąpiły. Zmniejszenie dawki cholestyraminy i sposobu podawania leków (15-godzinna przerwa między jednym i drugim środkiem) spowodowało ustąpienie objawów depresji (67). Możliwość wystąpienia takiej interakcji potwierdzają również wyniki badań *in vitro* (19).

Mechanizm

Najprawdopodobniej cholestyramina utrudnia wchłanianie doksepiny z przewodu pokarmowego. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że efekt taki może wystąpić także w przypadku innych TLPD (19).

Znaczenie

U chorych otrzymujących TLPD i cholestyraminę należy liczyć się z możliwością obniżenia poziomu (zmniejszenia skuteczności) TLPD.

2. TLPD + cymetydyna

Stwierdzono, że podanie cymetydyny może podwyższyć osoczkowy poziom amitryptyliny, dezipraminy, doksepiny, imipraminy i nortryptyliny (9, 4, 173). Wyniki innych badań wskazują, że interakcja ta może dotyczyć w większym stopniu imipraminy niż nortryptyliny (86). Autorzy uważają jednak, że ze względu na dużą zmienność osobniczą należy monitorować osoczkowy poziom TLPD u otrzymujących cymetydynę. U osób leczonych doksepiną i imipraminą obserwowano po podaniu cymetydyny znaczne zaostrzenie cholinolitycznych działań niepożądanych, takich jak wysychanie w jamie ustnej, zatrzymanie moczu i nieostre widzenie.

Mechanizm

Cymetydyna jest silnym inhibitorem cytochromu P450 i z tego względu hamuje metabolizm TLPD, w efekcie dochodzi do zwiększenia ich poziomu w osoczu. Ranitydyna, która nie działa na enzymy mikrosomalne wątroby, jest wolna od takich interakcji (190).

Znaczenie

Interakcja jest dobrze udokumentowana. U pacjentów otrzymujących TLPD i cymetydynę należy zwracać uwagę na zwiększenie nasilenia objawów niepożądanych. Jeśli jest to możliwe należy kontrolować poziom TLPD w osoczu i ewentualnie zmniejszać ich dawkę lub zmienić cymetydynę na ranitydynę.

3. TLPD + sukralfat

U sześciu zdrowych ochotników obserwowano zmniejszenie wchłaniania amitryptyliny o około 50% po równoczesnym podaniu sukralfatu (163).

Mechanizm i znaczenie

Ze względu na swoje podstawowe działanie (ochrona przewodu pokarmowego) sukralfat hamuje wchłanianie wielu leków. Przy równoczesnym podawaniu TLPD może być konieczne zwiększenie ich dawki.

D. LEKI PRZECIWBÓLOWE

1. TLPD + dekstropropoksyfen

Dekstropropoksyfen jest syntetycznym analgetykiem. Opisano wystąpienie senności i nadmiernej sedacji u mężczyzny w podeszłym wieku otrzymującego doksepinę w dawce 150 mg/dobę po podaniu dekstropropoksyfenu (3).

Mechanizm

Prawdopodobny mechanizm farmakodynamiczny – dekstropropoksyfen jest agonistą opioidowym, może działać depresyjnie na OUN.

Znaczenie

Dane są ograniczone do doniesienia kazuistycznego.

2. TLPD + fenylbutazon

Opisano przypadek spowolnienia wchłaniania fenylbutazonu u czterech chorych leczonych dezipraminą. Całkowite wydalanie głównego metabolitu fenylbutazonu z moczem nie uległo zmianie, co wskazuje, że nie uległa zmianie całkowita wchłonięta dawka leku, a jedynie zmniejszyła się prędkość wchłaniania (49).

Mechanizm

Cholinolityczne działanie TLPD powoduje spowolnienie motoryki przewodu pokarmowego i zwalnia wchłanianie fenylbutazonu.

Znaczenie

W celu uzyskania odpowiedniego działania przeciwbólowego u osób przyjmujących TLPD może zachodzić potrzeba zwiększenia dawki fenylbutazonu.

3. TLPD + morfina

Zaobserwowano, że podawanie TLPD przez czas od 3 do 7 dni przed zabiegiem operacyjnym zwiększa przeciwbólowy efekt morfiny stosowanej po operacji. Mechanizm tej interakcji nie jest do końca jasny. Wyniki niektórych badań wskazują, że może chodzić o zwiększenie neuroprzeżywalności serotonergicznego, z drugiej jednak strony eksperymenty prowadzone na zwierzętach wskazują, że najsilniejsze działanie przeciwbólowe cechuje dezipraminę, która jest lekiem pozbawionym działania serotonergicznego (153, 154). Interakcja jest wykorzystywana w praktyce u chorych leczonych operacyjnie (74) oraz w zwalczaniu bólu u chorych z nowotworami.

E. LEKI PRZECIWBAKTERYJNE I PRZECIWGRZYBICZE

1. TLPD + erytromycyna

Ze względu na doniesienia, zgodnie z którymi część metabolizmu TLPD (N-demetylacja) może odbywać się w jelitach pod wpływem flory bakteryjnej, Amsterdam i Maislin (10) badali wpływ erytromycyny podawanej w dawce 250 mg/dobę na osoczowy poziom dezipraminy, imipraminy, doksepiny i nortryptyliny u 8 chorych. Autorzy nie stwierdzili zmian w metabolizmie TLPD, uważają jednak, że przy łączeniu leków z tej grupy z erytromycyną należy pamiętać o możliwej interakcji.

2. TLPD + flukonazol

U pacjentki w podeszłym wieku stwierdzono zwiększenie poziomu nortryptyliny w osoczu po podaniu flukonazolu. Chora otrzymywała także różne inne leki: cyklosporynę, morfinę, metoklopramid, bumetanid, antybiotyk, którego nazwy nie podano i środek przeciwgrzybiczy. W tej sytuacji trudno mówić o przypuszczalnym mechanizmie zaobserwowanej interakcji (65). Opisano także podobną interakcję pomiędzy flukonazolem i amitryptyliną (135).

3. TLPD + furazolidon

Opublikowano doniesienie dotyczące chorej na depresję leczonej amitryptyliną, u której po podaniu furazolidonu wystąpiły urojenia prześladowcze, omamy słuchowe, nadmierna aktywność i pocenie się. Po jednym dniu od chwili odstawienia furazolidonu objawy ustąpiły (5).

Mechanizm

Mechanizm tej interakcji nie jest znany.

Znaczenie

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym zlecaniu TLPD i furazolidonu.

4. TLPD + ketokonazol

Stwierdzono, że u zdrowych ochotników ketokonazol zmniejsza klirens imipraminy i wydłuża biologiczny okres półtrwania tego leku. Ketokonazol nie wpływa na parametry farmakokinetyczne dezipraminy (180).

Mechanizm i znaczenie

Ketokonazol jest inhibitorem CYP3A3/4. Wyniki cytowanego badania mają głównie znaczenie poznawcze – wskazują mianowicie na to, że CYP3A3/4 bierze udział w procesie demetylacji, a nie uczestniczy w hydroksylacji.

5. TLPD + kotrymoksazol

Opublikowano doniesienie dotyczące czterech chorych leczonych TLPD (imi-praminą, klomipraminą i dibenzepiną) u których po dołączeniu kotrimo-ksazolu (trimetoprim + sulfametoksazol) w ciągu 2 do 9 dni obserwowano zwiększenie nasilenia objawów depresji (35). Mechanizm i znaczenie tej przypuszczalnej interakcji nie są znane.

6. TLPD + rifampicyna

Opisano dwa przypadki interakcji. U mężczyzny chorego na gruźlicę i leczonego rifampiciną trzeba było zwiększyć dawkę nortryptyliny w celu osiągnięcia terapeutycznego poziomu TLPD we krwi. Trzy tygodnie później, po odstawieniu leku przeciwgruźliczego, pacjent stał się senny, a osoczowy poziom nortryptyliny wyraźnie się zwiększył (25). W drugim, zbliżonym, opisanym przypadku doszło do bardzo szybkiego wzrostu poziomu nortryptyliny po odstawieniu rifampicyny (169).

Mechanizm

Rifampicyna stymuluje enzymy mikrosomalne wątroby przyspieszając metabolizm niektórych leków.

Znaczenie

W przypadku łącznego stosowania konieczne może być zwiększenie dawki TLPD. Przy odstawianiu rifampicyny trzeba pamiętać o niebezpieczeństwie zwiększenia osoczowego poziomu leków przeciwdepresyjnych.

F. LEKI HORMONALNE

1. TLPD + estrogeny

Estrogeny wywierają modyfikujący wpływ na układ serotonergiczny, wpływ ten obejmuje między innymi transkrypcję genów kodujących enzymy biorące udział w syntezie i metabolizowaniu neuroprzekaźników, neuropeptydów i ich receptorów, białek transportujących neuroprzekaźniki i in. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że zmiany poziomu estrogenów wywierają wpływ

na receptor 5-HT_{2A} (188) oraz 5-HT₁ (29). Mimo to wyniki badań z udziałem ludzi nie potwierdzają skutecznego przeciwdepresyjnego działania estrogenów stosowanych w monoterapii (184). W piśmiennictwie można znaleźć liczne doniesienia kazuistyczne dotyczące skuteczności połączenia estrogenów i TLPD, bardzo niewiele jest jednak systematycznych badań. Przeprowadzono jedynie trzy otwarte, niekontrolowane próby oceniające skuteczność łączonej kuracji estrogenami i TLPD (106, 137, 172). W badaniach brały udział kobiety w różnym wieku (przed menopauzą, w okresie menopauzy i po przekwitaniu). W żadnym z tych badań nie potwierdzono skuteczności przeciwdepresyjnej takiego połączenia. Zdaniem Stahla (182) nie prowadzono badań kontrolowanych dotyczących leczenia TLPD i estrogenami.

Mechanizm

Estrogeny modulują funkcje układu serotonergicznego.

Znaczenie

Połączenie estrogenów i TLPD jest stosowane często i zdaniem większości autorów jest bezpieczne. Niektórzy są zdania, że dawkę imipraminy należy w takich przypadkach zmniejszyć o jedną trzecią (3). Zdaniem Stahla (182) nie ma wskazówek dotyczących łączenia estrogenów i LPD, potrzebne są dalsze badania.

2. TLPD + hormony tarczycy

Według analizy piśmiennictwa przeprowadzonej przez Joffe (94) do chwili obecnej przeprowadzono 11 badań, których celem była ocena skuteczności łączonej kuracji TLPD i trójiodotyroniną (T₃). Sześć badań miało charakter prób otwartych, jedno było częściowo kontrolowane, wreszcie pięć badań przeprowadzono w warunkach podwójnie ślepej próby. Wyniki tych badań wskazują, że dobrą reakcją kliniczną po dołączeniu T₃ do TLPD można uzyskać u 55–60% chorych z depresją opornych na monoterapię TLPD. Stosowane dawki T₃ wahały się od 5 do 50 µg/dobę, nie ma jednak danych które wskazywałyby na to, że efekt jest zależny od dawki. Wyniki jednego z badań przeprowadzonych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (70) wykazały, że łączona kuracja TLPD i T₃ nie jest skuteczniejsza od kuracji TLPD i placebo. Mimo wszystko jednak wyniki metaanalizy wszystkich badań skuteczności łączonego leczenia T₃ i LPD wskazują na to, że dodanie T₃ pozwala na istotną poprawę skuteczności leczenia (13).

Badano także skuteczność łączenia tyroksyny (T₄) i TLPD. Wyniki badania przeprowadzonego przez Joffego i Singera (93) wskazują, że połączenie z T₃ jest istotnie skuteczniejsze niż kuracja skojarzona z T₄. Stwierdzono, że dodanie 25 µg trójiodotyroniny przyspiesza działanie imipraminy i zwiększa skuteczność działania tego leku u chorych na depresję (212). Podobne wyniki uzyskano w przypadku leczenia amitryptyliną (210) i dezipraminą (62). Obserwowano także objawy niekorzystne. U pacjentki leczonej z powodu niedoczynności tarczycy i depresji trójiodotyroniną i imipraminą podczas kuracji wystąpiły zawroty głowy i nudności. U chorej stwierdzono napadową tachykardię przedsionkową (146). U 10-letniej

dziewczynki z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, leczonej skutecznie trój-jodotyroniną, po dołączeniu 25 mg imipraminy wystąpiły objawy tyreotoksykozy. Objawy ustąpiły po odstawieniu imipraminy (47).

Mechanizm

Mechanizm korzystnej interakcji T_3 z TLPD nie jest w pełni poznany. Bierze się pod uwagę występowanie dysfunkcji tarczycy u chorych, którzy dobrze reagują na takie łączone kuracje. Przy próbach interpretacji należy uwzględnić wyniki badań na szczurach zgodnie z którymi hormony tarczycy zwiększają gęstość receptorów beta-adrenergicznych w komórkach serca, a być może także mózgu (73).

Znaczenie

Interakcja między trójiodotyroniną i TLPD jest wykorzystywana w praktyce w leczeniu chorych opornych na leki przeciwdepresyjne. Według niektórych doniesień trójiodotyronina jest w tym przypadku lepsza od tyroksyny (93). Odpowiedź na dodanie hormonów tarczycy do TLPD pojawia się zazwyczaj w ciągu 3 tygodni. Należy zwrócić uwagę na takie objawy niepożądane jak: tachykardia, lęk, bezsenność i zwiększona potliwość.

G. LEKI STOSOWANE W LECZENIU PARKINSONIZMU

1. TLPD + lewodopa

Lewodopa (l-dopa, l-dihydroksyfenyloalanina) jest naturalnym aminokwasem, który w organizmie jest metabolizowany do dopaminy. W psychiatrii l-dopa bywa stosowana eksperymentalnie do leczenia depresji (150). Można na przykład znaleźć opisy świadczące o skutecznym leczeniu depresji urojeniowej przy pomocy dużych dawek lewodopy (8). Z drugiej jednak strony wielu autorów uważa, że przyjmowanie lewodopy może nasilać objawy depresyjne występujące w chorobie Parkinsona (42, 198) oraz wywoływać objawy wytwórcze (128). Oren i wsp. (138) stwierdzili, że leczenie przy pomocy lewodopy nie powoduje poprawy stanu psychicznego u chorych z depresją zimową. W przypadku wystąpienia objawów depresyjnych podczas kuracji lewodopą zaleca się najczęściej podawanie leków przeciwdepresyjnych. Łączenie TLPD z l-dopą może być przyczyną wystąpienia niepokoju, lęku, bezsenności, podniecenia ruchowego, zaburzeń świadomości (150).

Opisano interakcję między imipraminą a lewodopą, związaną z utrudnieniem wchłaniania lewodopy z przewodu pokarmowego. Badanie wykonano w grupie 4 zdrowych ochotników, którym przez kilka dni podawano imipraminę, a następnie jedną dawkę znakowanej lewodopy (129).

Mechanizm

Mechanizm interakcji farmakokinetycznej jest związany z cholinolitycznym działaniem imipraminy, które powoduje osłabienie motoryki przewodu pokarmowego. Zwolnienie czasu przechodzenia lewodopy przez przewód pokarmowy powoduje upośledzenie wchłaniania na skutek wzmożonego metabolizmu przez izoenzymy CYP450 zlokalizowane w jelitach. Mechanizm inter-

akcji farmakodynamicznej jest związany ze zwiększeniem neuroprzeżywalności dopaminergicznej przez substancję prekursorową jaką jest l-dopa.

Znaczenie

W przypadku leku przyjmowanego przewlekle stopień wchłaniania nie ma decydującego znaczenia, stąd wydaje się, że z klinicznego punktu widzenia interakcja farmakokinetyczna nie ma wielkiego znaczenia. Znaczenie interakcji farmakodynamicznej nie jest do końca jasne, w piśmiennictwie przeważają dane wskazujące na to, że jest to interakcja niekorzystna.

2. TLPD + selegilina

Ze względu na częste występowanie objawów depresji u pacjentów z chorobą Parkinsona, selegilina bywa stosowana łącznie z TLPD. W celu zbadania bezpieczeństwa takiego połączenia przeprowadzono retrospektywne badanie w którym uwzględniono dane dotyczące 25 chorych otrzymujących różne TLPD i selegilinę. Nie stwierdzono interakcji pomiędzy selegiliną a TLPD. Autorzy badania uważają, że jest to połączenie bezpieczne (160). Tymczasem Lefebvre i wsp. (116) opisali pacjenta, u którego, w następstwie leczenia selegiliną, efedryną i TLPD wystąpiły objawy przypominające objawy guza chromochłonnego nadnerczy. Zdaniem autorów przyczyną wystąpienia interakcji było zwiększenie wydzielania noradrenaliny pod wpływem efedryny, zahamowanie katabolizmu noradrenaliny przez selegilinę i zahamowanie zwrotnego wychwytu NA przez TLPD. Ze względu na to, że selegilina jest względnie specyficznym IMAO-B zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy łączeniu z TLPD (85). Wielu autorów uważa, że połączenie takie w ogóle nie powinno być stosowane.

H. INNE LEKI STOSOWANE W NEUROLOGII

1. TLPD + baklofen

Opublikowano doniesienie dotyczące chorego ze stwardnieniem rozsianym leczonego baklofenem, u którego po podaniu nortryptyliny, a później imipraminy, wystąpiło zwiótczenie mięśni uniemożliwiające utrzymanie pozycji stojącej. Po odstawieniu TLPD napięcie mięśni wróciło do normy (174).

Mechanizm i znaczenie

Mechanizm i znaczenie tej interakcji nie są znane.

2. TLPD + fenytoina

Opisano zwiększenie osoczowego poziomu fenytoiny u dwóch chorych otrzymujących równocześnie imipraminę w dawce 75 mg/dobę. U jednego z pacjentów obserwowano objawy łagodnego zatrucia fenytoiną. Poziom fenytoiny wrócił do normy po odstawieniu imipraminy (141). Zgodnie z wynikami innego badania amitryptylina nie wywiera wpływu na metabolizm fenytoiny (145).

Mechanizm i znaczenie

Mechanizm polega prawdopodobnie na hamowaniu wątrobowego metabolizmu fenytoiny przez imipraminę. Ze względu na bardzo małą liczbę doniesień trudno wypowiadać się na temat znaczenia tej interakcji.

3. TLPD + winpocetyna

Stwierdzono, że podawanie winpocetyny nie wywiera wpływu na osoczowy poziom imipraminy podawanej zdrowym ochotnikom (90).

I. INNE LEKI

1. TLPD + disulfiram

Obserwowano zwiększenie osoczowego poziomu imipraminy i dezipraminy u dwóch mężczyzn otrzymujących disulfiram (44). Inni autorzy opisali mężczyznę leczonego disulfiramem, który po podaniu amitryptyliny zaczął się skarżyć na zawroty głowy i relacjonować omamy wzrokowe i słuchowe (124).

Mechanizm

Prawdopodobnie przyczyną interakcji jest hamowanie metabolizmu wątrobowego przez disulfiram. Disulfiram może zwiększyć toksyczność stosowanych równocześnie TLPD.

Znaczenie

W przypadku łącznego stosowania leków należy zwracać uwagę na występowanie objawów niepożądanych.

2. TLPD + fenfluramina

Fenfluramina jest pochodną amfetaminy. Długotrwałe jej podawanie może zmniejszać stężenie krążących amin katecholowych i serotoniny. Interakcje fenfluraminy i TLPD są podobne jak interakcje metylfenidatu i TLPD. Doniesienia na temat możliwości występowania interakcji są sprzeczne. Producent w ulotce leku podaje, że nie powinien on być stosowany przez chorych na depresję ani podczas prowadzenia kuracji przeciwdepresyjnej (cyt. za 24). Pojawiło się także doniesienie o zwiększeniu osoczowego poziomu amitryptyliny po podaniu 60 mg fenfluraminy (79). Wg podręcznika „Leki współczesnej terapii” (144) łączne podawanie TLPD i fenfluraminy może powodować spadki ciśnienia tętniczego krwi. Z drugiej strony pojawiały się także doniesienia, że fenfluramina może być bezpiecznie stosowana u osób leczonych TLPD (142).

3. TLPD + fenprokumon

U siedmiu pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe (fenprokumon) i amitryptylinę badano wskaźnik Quicka. Okazało się, że wskaźniki

krzepnięcia były bardzo niestabilne. Obserwowano tendencje zarówno do nadkrzepliwości jak i niedokrzepliwości. Podobne zjawisko nie występowało w grupie kontrolnej, która otrzymywała jedynie fenpropukumon. Po odstawieniu amitryptyliny nastąpiła stabilizacja wskaźnika Quicka (82). Podobne zaburzenia obserwowano u 74 letniej pacjentki leczonej amitryptyliną u której dołączono fenpropukumon. Również w tym przypadku stabilizacja wskaźnika Quicka nastąpiła po odstawieniu TLPD (83). Mechanizm tej prawdopodobnej interakcji nie jest znany. Konieczne są dalsze badania.

4. TLPD + doustne leki hipoglikemizujące

Opisano dwa przypadki ciężkiej hipoglikemii u chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika (chlorpropamid, tolazamid) u których dołączono doksepinę lub nortryptylinę (200). Mechanizm tej interakcji nie jest znany. U pacjentów leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi i TLPD należy monitorować poziom glukozy we krwi.

5. TLPD + metadon

U pięciu mężczyzn stale otrzymujących metadon osoczowy poziom dezipraminy był istotnie wyższy, niż wówczas gdy przyjmowali samą dezipraminę (123).

Mechanizm i znaczenie

Mechanizm tej interakcji nie jest jasny. Przypuszcza się, że metadon może hamować hydroksylację dezipraminy, a być może także innych leków przeciwdepresyjnych (107). W przypadku łączenia dezipraminy z metadonem użyteczne może być monitorowanie poziomu TLPD.

6. TLPD + S-adenozylometionina

U 71-letniej pacjentki leczonej klomipraminą w dawce 25 mg/dobę i S-adenozylometioniną w iniekcjach domięśniowych po zwiększeniu dawki klomipraminy do 75 mg/d obserwowano w ciągu 48 do 72 godzin narastający niepokój, zaburzenia świadomości, tachykardię, duszność, biegunkę, mioklonie, drżenie, obfite pocenie się i hipertermię. W ciągu czterech dni objawy stopniowo ustąpiły (92).

Mechanizm

S-adenozylometionina powoduje zwiększenie poziomu serotoniny i noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym, w połączeniu z klomipraminą, która silnie hamuje zwrotny wychwyt serotoniny, spowodowało to wystąpienie zespołu serotoninowego.

Znaczenie

W krajach europejskich S-adenozylometioninę w formie parenteralnej stosuje się w leczeniu depresji. Leku nie powinno się łączyć ze środkami o działaniu serotoninergicznym. W Polsce S-adenozylometionina nie jest stosowana.

III. INTERAKCJE TLPD Z INNYMI SUBSTANCJAMI

1. TLPD + alkohol etylowy

U osób przyjmujących TLPD i pijących alkohol można się spodziewać występowania trzech rodzajów działań: 1. zwiększonej sedacji i upośledzenia sprawności psychomotorycznej, 2. przyspieszenia metabolizmu TLPD i/lub 3. zwolnienia wchłaniania alkoholu z przewodu pokarmowego.

Zwiększenie zaburzeń sprawności psychomotorycznej obserwowano np. w przypadku łącznego użycia alkoholu i amitryptyliny (104, 207, 171), alkoholu i imipraminy (64), alkoholu i nortryptyliny lub doksepiny (170). Hyatt i wsp. (91) opisali także przypadek przyjmowania amitryptyliny przez osoby uzależnione od alkoholu w celu wydłużenia działania euforyzującego etanolu.

Drugi rodzaj działania to przyspieszenie metabolizmu TLPD przez etanol. Stwierdzono, że osoczowy poziom imipraminy i hydroksyimipraminy jest u osób pijących niższy, a skuteczność leku mniejsza niż w grupie kontrolnej (43). U osób pijących leczonych amitryptyliną stały poziom nortryptyliny w osoczu był niż niż u osób niepijących (165).

Ostatni typ interakcji to spowolnienie wchłaniania alkoholu – działanie takie obserwowano po podaniu dezipraminy (81).

Mechanizm

Nasilanie przez TLPD sedatywnego i upośledzającego sprawność psychomotoryczną działania alkoholu jest związane z interakcją na poziomie receptorowym, szczegółowy mechanizm nie jest znany.

Przyspieszenie metabolizmu TLPD u osób pijących jest związane ze stymulującym działaniem etanolu na układ cytochromu P450.

Spowolnienie wchłaniania alkoholu u osób przyjmujących TLPD jest prawdopodobnie związane z działaniem cholinolitycznym leków, prowadzącym do osłabienia motoryki przewodu pokarmowego.

Znaczenie

Osoby przyjmujące TLPD nie powinny podczas kuracji pić alkoholu. Z drugiej strony u osób pijących konieczne może być zwiększenie dawki leku w celu uzyskania działania terapeutycznego. Zebranie wywiadu odnośnie picia alkoholu jest jednym z działań, które należy podjąć w przypadku podejrzenia lekooporności, szczególnie dotyczy to pacjentów ambulatoryjnych.

2. TLPD + dieta bogata w błonnik

U trzech chorych leczonych doksepiną lub dezipraminą stwierdzono niski poziom TLPD w osoczu i brak reakcji na leki. Pacjenci przyjmowali pokarmy bogate w błonnik (otręby pszenne, kielki, otręby owsiane, ziarna słonecznika, wiórki kokosowe, rodzynki). Po zmianie diety poziom TLPD wzrósł, a objawy depresji zaczęły ustępować (187). Mechanizm tej współzależności nie jest do

końca jasny, choć znaczenie może mieć absorbcyjne działanie błonnika. Interakcja może mieć pewne znaczenie ze względu na to, że chorym z depresją często zaleca się stosowanie diety bogatej w błonnik ze względu na konieczność regulacji wypróżnień.

3. TLPD + LSD (dwuetyloamid kwasu lizergowego)

Bonson i Murphy (34) badali interakcje pomiędzy TLPD i LSD. Badanie miało charakter retrospektywny, autorzy prosili 10 osób przewlekle leczonych TLPD, aby opisały swoją reakcję na LSD. Wyniki badań wskazują, że u osób leczonych TLPD dochodzi do subiektywnego zwiększenia fizycznej i psychologicznej reakcji na LSD. Podobną prawidłowość można zaobserwować w grupie osób leczonych solami litu, natomiast w grupie przyjmujących IMAO lub SI-5HT dochodzi do zmniejszenia subiektywnej reakcji na LSD. Mechanizm tej interakcji nie jest bliżej poznany.

4. TLPD + marihuana

Opisano kilka przypadków interakcji. Wilens i wsp. obserwowali zaburzenia świadomości, majaczenie i tachykardię u czterech chłopców w wieku 15–18 lat otrzymujących nortryptylinę z powodu zaburzeń koncentracji uwagi, którzy palili marihuanę (211). W takiej samej sytuacji obserwowano wystąpienie tachykardii (do 160 uderzeń na minutę) u 21-letniego studenta (89). Z kolei u 25-letniego mężczyzny leczonego imipraminą po wypaleniu marihuany wystąpiły: niepokój, zawroty głowy i tachykardia (105).

Mechanizm i znaczenie

Stymulujące działanie na układ krążenia jest wynikiem synergizmu między cholinolitycznym i beta-adrenergicznym działaniem TLPD i beta-adrenergicznym działaniem marihuany.

5. TLPD + palenie tytoniu

Wyniki badań wskazują, że u osób palących obniża się osoczowy poziom kłomipraminy (95), dezipraminy i imipraminy (139) oraz nortryptyliny (140). Obniżenie osoczowego poziomu leków waha się od 25 do 45%.

Mechanizm

Dym tytoniowy zawiera prawdopodobnie substancje indukujące wątrobowy metabolizm TLPD.

Znaczenie

U osób palących nie zachodzi potrzeba stosowania większych dawek TLPD ponieważ poziom wolnego (aktywnego) leku może być u nich nawet wyższy niż u osób niepalących (pomimo, że poziom całkowity jest obniżony).

Podsumowanie

Na zakończenie trzeba jeszcze raz przypomnieć, że, choć ze względu na jasność i zwartość opracowania, TLPD były opisywane łącznie to w rzeczywistości jest to grupa dość różnorodna pod względem chemicznym i farmakologicznym.

Tabela 1. Wybrane korzystne interakcje TLPD

Interakcja	Przypuszczalny mechanizm	Znaczenie
TLPD + benzodiazepiny	Przyspieszenie działania przeciwlękowego i uspokajającego	Połączenie stosowane w leczeniu depresji; w praktyce często nadużywane
TLPD + buspiron	Wzmoczenie przekąźnictwa serotoninergicznego	Wzmocnienie działania TLPD; uważane za bezpieczne
TLPD + neuroleptyki	Hamowanie przekąźnictwa dopaminergicznego przez neuroleptyki „uzupełnia” działanie TLPD	Skojarzenie stosowane w leczeniu depresji urojeniowej, depresji w przebiegu psychozy schizofrenicznej
TLPD + karbamazepina	Mechanizm nieznan. Być może ma znaczenie dopaminergiczne i GABA-ergiczne działanie karbamazepiny	Łączne stosowanie w leczeniu depresji w przebiegu ChAD i PSA
TLPD + sole litu	Możliwa potencjalizacja neuroprzekąźnictwa serotoninergicznego, ale także noradrenergicznego i cholinergicznego	Leczenie depresji w przebiegu ChAD i ChAJ, także depresji odpornej na leczenie TLPD
TLPD + leki psychostymulujące	Mieszana interakcja farmakokinetyczno-farmakodynamiczna; mechanizm nie do końca poznany	Leczenie depresji lekoopornych; metoda kontrowersyjna
TLPD + mianseryna	„Rozszerzenie” działania TLPD przez uruchomienie innych mechanizmów działania przeciwdepresyjnego	Leczenie depresji lekoopornych; metoda uważana za bezpieczną
TLPD + SI-5HT	Wzmoczenie przekąźnictwa serotoninergicznego. Zwiększenie poziomu TLPD	Możliwe użycie w depresji lekoopornej; Skojarzenie może być niebezpieczne
TLPD + pochodne kwasu walproinowego	I. farmakokinetyczna – zwiększenie frakcji wolnej TLPD I. Farmakodynamiczna	Możliwe stosowanie w leczeniu depresji lekoopornych; Kontrola poziomu TLPD
TLPD + hormony tarczycy	Mechanizm nie w pełni poznany. U części chorych możliwa korekcja dysfunkcji tarczycy. Być może zwiększenie gęstości receptorów beta-adrenergicznych w mózgu	W leczeniu depresji lekoopornych szczególne znaczenie ma mieć połączenie TLPD + T3
TLPD + estrogeny	Estrogeny modulują funkcje układu serotoninergicznego	Połączenie stosowane w leczeniu depresji lekoopornych u kobiet

Aminy drugorzędowe (dezipramina, nortryptylina) działają względnie silniej na wychwytywanie NA, trzeciorzędowe (imipramina, amitryptylina) mają zrównoważone działanie na wychwytywanie NA i 5-HT, klomipramina działa wyraźnie silniej na wychwytywanie 5HT. Różnice te mają oczywiście istotny wpływ na ryzyko wystąpienia interakcji – np. ryzyko wystąpienia interakcji z lekami o działaniu serotonergicznym jest większe w przypadku klomipraminy i amin trzeciorzędowych.

Opisano bardzo wiele interakcji między TLPD i innymi lekami lub substancjami. Część z tych interakcji jest wykorzystywana w praktyce klinicznej, szczególnie w leczeniu chorych z depresją oporną na leki oraz w potencjalizacji i przyspieszaniu działania przeciwdepresyjnego TLPD. Za sprawdzoną metodę wzmagania efektu terapeutycznego uważa się połączenie TLPD z węglanem litu. Metodę tę uważa się za stosunkowo bezpieczną. Do metod nie do końca sprawdzonych zalicza się połączenie TLPD z neuroleptykami, atypowymi lekami przeciwdepresyjnymi (np. mianseryną), SI-5HT, T₃, pindololem. Metody potencjalnie niebezpieczne to łączenie TLPD z IMAO, lekami psychostymulującymi, tryptofanem. Łączenie TLPD z fototerapią i bezsennościami (lub częściową deprywacją snu) jest z kolei bezpieczne, ale skuteczność takich kuracji skojarzonych nie została dotąd dobrze udokumentowana. Wybrane korzystne interakcje TLPD zebrano w Tabeli 1.

Należy pamiętać, że wiele interakcji ma niekorzystny, a czasem nawet niebezpieczny, charakter. Z tego względu trzeba uznać, że w chwili obecnej polipragmazja jest stosowana zdecydowanie zbyt często i bez wystarczającego uzasadnienia. Ryzyko wystąpienia interakcji należy rozważyć indywidualnie w każdym wypadku, zwiększa się ono u osób w podeszłym wieku, u osób przyjmujących równocześnie wiele leków (oblicza się, że w przypadku przyjmowania 10 leków

Tabela 2. Wybrane interakcje farmakokinetyczne trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych

Połączenia leków	Farmakokinetyczny efekt interakcji	Możliwe efekty niekorzystne
TLPD + neuroleptyki	Wzrost stężenia TLPD Wzrost stężenia NL	nasilenie działań cholinolitycznych, kardiotoxycznych, spadek ciśnienia krwi, ryzyko wystąpienia lub nasilenia obj. pozapiramidowych (w tym późnych dyskinez)
TLPD + SI-5HT	Wzrost stężenia TLPD Niewielki wzrost stężenia SI-5HT	nasilenie działań cholinolitycznych, kardiotoxycznych
TLPD + karbamazepina	Spadek stężenia TLPD	ryzyko obniżenia stężenia TLPD poniżej poziomu terapeutycznego, nawrót depresji
TLPD + benzodiazepiny	Wzrost stężenia benzodiazepin	ryzyko nasilenia działania cholinolitycznego

(Opracowano na podst. Daniel W.A.: Interakcje farmakokinetyczne leków. W: Leczenie skojarzone schorzeń psychicznych. Red. Daniel W.A. Instytut Farmakologii PAN, Kraków 1996, str. 65.)

ryzyko interakcji jest bliskie 100%), u chorych wyniszczonych (niski poziom albumin), u pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby i/lub nerek, a także u osób, u których występuje genetycznie uwarunkowane osłabienie metabolizowania danej substancji. Wybrane interakcje farmakokinetyczne TLPD przedstawiono w Tabeli 2.

Piśmiennictwo

1. Abdon F.A. Elavil-Librium combination. *Am J Psychiat.* 1964, 120, 1204.
2. Abernethy D.R., Greenblatt D.J., Shader R.I.: Imipramine disposition in users of oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther.* 1984, 35, 792.
3. Abernethy D.R., Greenblatt D.J., Steel K.: Propoxyphene inhibition of doxepin and antipyrine metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1982, 31, 199.
4. Abernethy D.R., Todd E.L.: Doxepin-cimetidine interaction: increased bioavailability during cimetidine treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 1986, 6, 8–12.
5. Aderhold R.M., Munitz C.E.: Acute psychosis with amitriptyline and furazolidone. *J Am Med Ass.* 1970, 213, 2080.
6. Albers L.J., Reist C., Helmeste D., Vu R., Tang S.W.: Paroxetine shifts imipramine metabolism. *Psychiat Res.* 1996, 59(3), 189–196.
7. Alderman J., Preskorn S.H., Greenblatt D.J., Harrison W., Penenberg D., Allison J., Chung M.: Desipramine pharmacokinetics when coadministered with paroxetine or sertraline in extensive metabolizers. *J Clin Psychopharmacol.* 1997, 17(4), 284–291.
8. Amore M., Giordani L., Giorgetti G., Zazzeri N.: La terapia farmacologica della depressione psicotica. *Minerva Psichiatr.* 1996, 37(1), 29–33.
9. Amsterdam J.D., Brunswick D.J., Potter L., Kaplan M.J.: Cimetidine-induced alterations in desipramine plasma concentrations. *Psychopharmacol.* 1984, 83, 373–375.
10. Amsterdam J.D., Maislin G.: Effect of erythromycin on tricyclic antidepressant metabolism. *J Clin Psychopharmacol.* 1991, 11(3), 203–206.
11. Anderson G.D.: A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother.* 1998, 32, 554–563.
12. Aranow R.B., Hudson J.I., Pope H.G., Grady T.A., Laage T.A., Bell I.R., Cole J.D.: Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am J Psychiat.* 1989, 146, 911–913.
13. Aronson R., Offman H.J., Joffe R.T., Maylor C.D.: Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiat.* 1996, 53(9), 842–848.
14. Artigas F., Perez V., Alvarez E.: Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiat.* 1994, 51, 248–251.
15. Artigas F., Romero L., deMontigny C., Blier P.: Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT_{1A}. *Trends Neurosci.* 1996, 19, 378–383.
16. Austin L.S., Arana G.W., Melvin J.A.: Toxicity resulting from lithium augmentation of antidepressant treatment in elderly patients. *J Clin Psychiat.* 1990, 51, 344–345.
17. Ayesh R., Dawling S., Widdop B., Idle J.R., Smith R.L.: Influence of quinidine on the pharmacokinetics of nortriptyline and desipramine. *Br J Clin Pharmacol.* 1988, 140–141.
18. Baettig D., Bondolfi G., Montaldi S., Amey M., Baumann P.: Tricyclic antidepressant plasma levels after augmentation with citalopram: a case study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993, 44(4), 403–405.
19. Bailey D.N., Coffee J.J., Anderson B., Manoguerra A.S.: Interaction of tricyclic antidepressants with cholestyramine in vitro. *Ther Drug Monit.* 1992, 14, 339–342.
20. Balant-Gorgia A.E., Ries C., Balant L.P.: Metabolic interaction between fluoxetine and clomipramine: a case report. *Pharmacopsychiat.* 1996, 29(1), 38–41.

21. Baldessarini R.J., Teicher M.H., Cassidy J.W., Stein M.H. Anticonvulsant cotreatment may increase toxic metabolites of antidepressants and other psychotropic drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 1988, 8, 381–382.
22. Barros J., Asnis G.: An interaction of sertraline and desipramine. *Am J Psychiat.* 1993, 150(11), 1751.
23. Bazire S. Drug interactions. W: *Psychotropic drug directory 1997.* Quay Books. Londyn 1997, s. 200.
24. Bazire S.: Drug interactions: antidepressants. W: *Psychotropic drug directory 1997.* Quay Books. Londyn 1997, s. 189.
25. Bebhuk J.M., Stewart D.E.: Drug interaction between rifampicin and nortriptyline: a case report. *Int J Psychiat Med.* 1991, 21(2), 183–187.
26. Beresford T.P., Feinsilver D.L., Hall R.C.W.: Adverse reactions to a benzodiazepine-tricyclic antidepressant compound. *J Clin Psychopharmacol.* 1981, 1, 392.
27. Bertschy G., Vandel S., Jounet J.M., Allers G.: Interaction valpromide-amitriptyline. Augmentation de la biodisponibilité de l'amitriptyline et de la nortriptyline par le valpromide. *Encephale.* 1990, 16, 43–45.
28. Bertschy G., Vandel S., Perault M.S.: Un cas d'interaction métabolique: amitriptyline, fluoxétine, antituberculeux. *Thérapie.* 1994, 49(6), 509–512.
29. Biegon A., McEwen B.S.: Modulation by estradiol of serotonin receptors in brain. *J Neurosci.* 1982, 2, 199–205.
30. Blier P., Bergeron R.: Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1995, 15, 217–222.
31. Boakes A.J., Laurence D.R., Lovel K.W., O'Neill R., Verrill P.J.: Adverse reactions to local anaesthetic/ vasoconstrictor preparations. A study of the cardiovascular responses to Xylestin and hostacam-with-adrenaline. *Brit Dent J.* 1972, 133, 137.
32. Boakes A.J., Laurence D.R., Teoh P.C., Barar F.S., Benedikter L.T., Prichard B.N.: Interactions between sympathomimetic amine and antidepressant agents in man. *Br Med J.* 1973, 1, 311.
33. Bonin B., Bertschy G., Baumann P., Francois T., Vandel P., Vandel S., Sechter D., Bizouard P.: Fluoxétine et antidépresseurs tricycliques: tolérance clinique à court terme de l'association. *Encephale.* 1996, 22(3), 221–227.
34. Bonson K.R., Murphy D.L.: Alterations in responses to LSD in humans associated with chronic administration of tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors or lithium. *Behav Brain Res.* 1996, 73(1–2), 229–233.
35. Brion S., Orssaud E., Chevalier J.P., Plas J., Waroquaux O.: Interaction entre le cotrimoxazole et les antidépresseurs. *Encephale.* 1987, 8, 123–126.
36. Broderick P., Lynch V.: Behavioural and biochemical changes induced by lithium and l-tryptophan in muricidal rats. *Neuropsychopharmacol.* 1982, 21, 671–679.
37. Brown C.S., Wells B.G., Cold J.A., Froemming J.H., Jabbour J.T.: Possible influence of carbamazepine on plasma imipramine concentrations in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1990, 10, 359–362.
38. Brown R.P., Frances A., Kocsis J.H., Mann J.J.: Psychotic vs. nonpsychotic depression: comparison of treatment response. *J Nerv Ment Dis.* 1982, 170 (10), 635–637.
39. Burrows G.D., Davies B. Antidepressants and barbiturates. *Br Med J.* 1971. 4. 113.
40. Carlson S.W., Wright C.E., Millikin S.P., Lyon J., Chambers J.H.: Pharmacokinetic evaluation of the combined administration of alprazolam and clomipramine. *Clin Pharmacol Ther.* 1992, 51, 154.
41. Casey D.E.: Affective disorders and tardive dyskinesia. *Encephale.* 1988, 14, 221–226.
42. Castro-García A.: Complicaciones psiquiátricas de la L-dopa: fisiopatología y tratamiento. *Rev Neurol.* 1997, 25 (supl. 2), 157–162.
43. Ciraulo D.A. Alderson L.M., Chapron D.J., Jaffe J.H., Subbarao B., Kramer P.A.: Imipramine disposition in alcoholics. *J Clin Psychopharmacol.* 1982, 2(1), 2–7.

44. Ciraulo D.A., Barnhill J., Boxenbaum H.: Pharmacokinetic interaction of disulfiram and antidepressants. *Am J Psychiat.* 1985, 142, 1373–1374.
45. Ciraulo D.A., Creelman W.L., Shader R.I., O'Sullivan R.L.: Antidepressants. W: *Drug interactions in psychiatry.* Ciraulo D.A., Shader R.I., Greenblatt D.J. i Creelman W.L. (red.), Williams & Wilkins, Maryland, 1997, str. 51.
46. Cohn J.B.: Triazolam treatment of insomnia in depressed patients taking tricyclics. *J Clin Psychiat.* 1983, 44, 401–406.
47. Colantonio L.A., Orson J.M.: Triiodothyronine thyrotoxicosis. Induction by desiccated thyroid and imipramine. *Am J Dis Child.* 1974, 128, 396.
48. Conrad C.D., Kudler H.S.: Symptom exacerbation in psychotically depressed adolescents due to high desipramine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol.* 1986, 6(3), 161–164.
49. Consolo S., Morselli P.L., Zaccala M., Garattini S.: Delayed absorption of phenylbutazone caused by desmethylimipramine in human. *Eur J Pharmacol.* 1970, 10(2), 239.
50. Conus P., Bondolfi G., Eap C.B., Macciardi F., Baumann P.: Pharmacokinetic fluvoxamine-clomipramine interaction with favorable therapeutic consequences in therapy-resistant depressive patient. *Pharmacopsychiat.* 1996, 29(3), 108–110.
51. Nelson C.J.: Treatment of refractory depression. *Depression and Anxiety.* 1997, 5, 165–174.
52. Crane G.E.: Persistent dyskinesia. *Br J Psychiat* 1973, 122, 395.
53. Daniel W.A.: Interakcje farmakokinetyczne w klinicznych kombinacjach leków psychotropowych. W: *Leczenie skojarzone w psychiatrii.* Red. Daniel W.A. Instytut Farmakologii PAN. Kraków 1996, 51–78.
54. Dardennes R.M., Even C., Ballon N., Bange F.: Serotonin syndrome caused by a clomipramine-moclobemide interaction. *J Clin Psychiat.* 1998, 59(7), 382–383.
55. Deicken R.F.: Clonazepam-induced reduction in serum desipramine concentrations. *J Clin Psychopharmacol.* 1988, 8, 71–72.
56. DeToledo J.C., Haddad H., Ramsay R.E.: Status epilepticus associated with the combination of valproic acid and clomipramine. *Ther Drug Monit.* 1997, 19, 71–73.
57. Dietrich D.E., Emrich H.M.: The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiat.* 1998, 59 (supl. 5), 51–58.
58. Dimitriou E.C.: Augmenting the effects of antidepressant medication by adding buspirone. Tenth World Congress of Psychiatry, 1996, Madrid. Spain.
59. Dingemans J., Kneer J., Fotteler B., Groen H., Peeters P.A., Jonkman J.H.: Switch in treatment from tricyclic antidepressants to moclobemide: a new generation monoamine oxidase inhibitor. *J Clin Psychopharmacol.* 1995, 15(1), 41–48.
60. Drimmer E.J., Gitlin M.J., Gwirtsman H.E.: Desipramine and methylphenidate combination treatment for depression: case report. 1983, 140, 241–242.
62. Emrich H.M.: The action of mood-stabilizers in affective disorders: an integrative view as a challenge. *Neuropsychobiol.* 1993, 27, 158–162.
63. Extein I.: Case reports of L-triiodothyronine potentiation. *Am J Psychiat.* 1982, 139, 966–967.
63. Ferrer-Dufol A., Perez-Arados C., Murillo E.C., Marques-Alamo J.M.: Fatal serotonin syndrome caused by moclobemide-clomipramine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998, 36(1–2), 31–32.
64. Frewer L.J., Lader M.: The effects of nefazodone, imipramine and placebo, alone and combined with alcohol, in normal subjects. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993, 8(1), 13–20.
65. Gannon R.H., Anderson M.L.: Fluconazole-nortriptyline drug interaction. *Ann Pharmacother.* 1992, 26, 1456–1457.
66. Garey K.W., Amsden G.W., Johns C.A.: Possible interaction between imipramine and butalbital. *Pharmacother.* 1997, 17(5), 1041–1042.
67. Geeze D.S., Wise M.G., Stigelman W.H.: Doxepin-cholestyramine interaction. *Psychosomatics.* 1988, 29, 233–235.
68. Gerson G.R., Jones R.B., Luscombe D.K.: Studies on the concomitant use of carbamazepine and clomipramine for the relief of post-herpetic neuralgia. *Postgrad Med J.* 1997, 53 (suppl. 4), 104–109.

69. Gillette D.W., Tannery L.P.: Beta blocker inhibits tricyclic metabolism. *J Am Acad Child Adolesc Psych.* 1994, 33(2), 223–224.
70. Gitlin M.J., Weiner H., Fairbanks L.: Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. *J Affect Dis.* 1987, 13, 267–272.
71. Gobert A., Rivet J.M., Cistarelli J.M.: Buspirone enhances duloxetine- and fluoxetine-induced increases in dialysate levels of dopamine and noradrenaline, but non serotonin, in frontal cortex of freely moving rats. *J Neurochem.* 1997, 68, 1326–1329.
72. Goodrick P.J.: Influence of fluoxetine on plasma levels of desipramine. *Am J Psychiat.* 1989, 146, 552.
73. Goodwin F.K., Prange A.J., Post R.M., Muscettola G., Lipton M.A.: Potentiation of antidepressant effects by 1-triiodothyronine in tricyclic non-responders. *Am J Psychiat.* 1982, 139(1), 34–38.
74. Gordon N.C., Heller P.H., Gear R.W., Levine J.D.: Temporal factors in the enhancement of morphine analgesia by desipramine. *Pain.* 1993, 53(3), 273–276.
75. Grahame-Smith D.G., Green A.R.: The role of brain 5 hydroxytryptamine in the hyperactivity produced in rats by lithium and monoamine oxidase inhibition. *Br J Pharmacol.* 1974, 52, 19–26.
76. Gram L.F., Overo K.F., Kirk L. Influence of neuroleptics and benzodiazepines on metabolism of tricyclic antidepressants in man. *Am J Psychiat.* 1974, 131, 863.
77. Gram L.F., Overo K.F.: Drug interaction: inhibitory effect of neuroleptics on metabolism of tricyclic antidepressants in man. *Br Med J.* 1972, 1, 463.
78. Grob C.S., Coyle J.T.: Suspected adverse methylphenidate-imipramine interactions in children. *J Dev Behav Pediat.* 1986, 7, 265–267.
79. Gunne L.M., Antonijevic S., Jonsson J.: Effect of fenfluramine on steady state plasma levels of amitriptyline. *Postgrad Med J.* 1975, 51 (supl.) 113.
80. Haider I.A. A comparative trial of RO-4-6270 and amitriptyline in depressive illness. *Br J Psychiat.* 1967, 113, 993.
81. Hall R.C., Brown D., Carter R., Kendall M.J.: The effect of desmethylimipramine on the absorption of alcohol and paracetamol. *Postgrad Med.* 1976, 52(605), 139–142.
82. Hampel H., Berger C., Kuss H.J., Müller-Spahn F.: Unstable anticoagulation in the course of amitriptyline treatment. *Pharmacopsychiat.* 1996, 29(1), 33–37.
83. Hampel H., Berger C., Müller-Spahn F.: Modified oral anticoagulant potency in an amitriptyline-treated patient? *Acta Haematol.* 1996, 96(3), 178–180.
84. Harvey A.T., Preskorn S.H.: Cytochrome P450 enzymes: interpretation of they interactions with selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 16(5), 345–355.
85. Heinonen E.H., Myllyla V.: Safety of selegiline (deprenyl) in the treatment of Parkinson's disease. *Drug Saf.* 1998, 19(1), 11–22.
86. Henauer S.A., Hollister L.E.: Cimetidine interaction with imipramine and nortriptyline. *Clin Pharmacol Ther.* 1984, 35, 183–187.
87. Hermann D.J., Krol T.F., Dukes G.E., Hussey E.K., Danis M., Han Y., Powell J.R., Hak L.J.: Comparison of verapamil, diltiazem, and labetalol on the bioavailability and metabolism of imipramine. *J Clin Pharmacol.* 1992, 32, 176–183.
88. Hernandez A.F., Montero M.N., Pla A., Villanueva E.: Fatal moclobemide overdose or death caused by serotonin syndrome. *J Forensic Sci.* 1995, 40(1), 128–130.
89. Hillard J.R., Vieweg W.V.: Marked sinus tachykardia resulting from the synergistic effects of marijuana and nortriptyline. *Am J Psychiat.* 1983, 140, 626–627.
90. Hitzemberger G., Schmid R., Braun W., Grandt R.: Vinpocetine therapy does not change imipramine pharmacokinetics in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1990, 28, 99–104.
91. Hyatt M.C., Bird M.A.: Amitriptyline augments and prolongs ethanol induced euphoria. *J Clin Psychopharmacol.* 1987, 7(4), 277–278.
92. Iruela L.M., Minguez L., Merino J., Monedero G.: Toxic interaction of S-adenosylmethionine and clomipramine. *Am J Psychiat.* 1993, 150(3), 552.
93. Joffe R.T., Singer W.: A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychol Res.* 1990, 32, 241–251.

94. Joffe R.T.: The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiat.* 1998, 59 (supl. 5), 26–29.
95. John V.A., Luscombe D.K., Kemp E.: Effects of age, cigarette smoking and the oral contraceptive on the pharmacokinetics of clomipramine and its desmethyl metabolite during chronic dosing. *J Int Med Res.* 1980, 8(supl. 3), 88–95.
96. Joseph A.B., Wroblewski B.A.: Potentially toxic serum concentrations of desipramine after discontinuation of valproic acid. *Brain Inj.* 1993, 7(5), 463–465.
97. Kadar D.: Amitriptyline and isoproterenol: a fatal combination. *Can Med Ass J.* 1975, 112, 556.
98. Kane F.J., Taylor T.W. A toxic reaction to combined Elavil-Librium therapy. *Am J Psychiat.* 1963, 119, 1179).
99. Kantor D., McNevin S., Leichner P., Harper D., Krenn M.: The benefit of lithium carbonate adjunct in refractory depression: fact or fiction? *Can J Psychiat.* 1986, 31, 416–418.
100. Kaskey G.B., Nasr S., Meltzer H.Y.: Drug treatment in delusional depression. *Psychiat Res.* 1980, 2(3), 267–277.
101. Katona C.L., Abou-Saleh M.T., Harrison D.A., Nairac D.A., Edwards D.R., Lock T., Burns R.A., Robertson M.M.: Placebo controlled trial of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiat.* 1995, 166(1), 80–86.
102. Katz M.R.: Raised serum levels of desipramine with the antiarrhythmic propafenone. *J Clin Psychiat.* 1991, 52, 432–433.
103. Keck P.E., McElroy S.L., Strakowski S.M.: New developments in the pharmacological treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiat.* 1996, 57 (supl. 9), 41–48.
104. Kerr J.S., Powell J., Hindmarch I.: The effects of reboxetine and amitriptyline, with and without alcohol on cognitive function and psychomotor performance. *Br J Clin Pharmacol.* 1996, 42(2), 239–241.
105. Kizer K.W.: Possible interaction of TCA and marijuana. *Ann Emerg Med.* 1980, 19, 444.
106. Klaiber E.L., Broverman D.M., Vogel W., Kobayashi T.: Estrogen therapy for severe persistent depression in women. *Arch Gen Psychiat.* 1979, 36, 550–554.
107. Kosten T.R., Gawin F.H., Morgan C., Nelson J.C., Jatlow P.: Desipramine and its 2-hydroxy metabolite in patients taking or not taking methadone. *Am J Psychiat.* 1990, 147, 1379–1380.
108. Kostowski W.: Inhibitory MAO drugiej i trzeciej generacji. W: Kostowski W., Pużyński S. (red.). *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna.* PZWL. Warszawa 1996, s. 168–169.
109. Kostowski W.: Kostowski W., Pużyński S. (red.) *Mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych.* W: *Psychofarmakologia kliniczna i doświadczalna.* PZWL. Warszawa 1996, 169–173.
110. Kurtz D.L., Bergstrom R.F., Goldberg M.J., Cerimele B.J.: The effect of sertraline on the pharmacokinetics of desipramine and imipramine. *Clin Pharmacol Ther.* 1997, 62(2), 145–156).
111. Lam R.W., Peters R., Sladen-Dew N., Altman S.: A community-based clinic survey of antidepressant use in persons with schizophrenia. *Can J Psychiat.* 1998, 43(5), 513–516.
112. Lane R., Baldwin D.: Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. *J Clin Psychopharmacol.* 1997, 17, 208–221.
113. Lauritzen L., Bjerg Bendsen B., Vilmar T., Bjerg Bendsen E., Lunde M., Bech P.: Post-stroke depression: combined treatment with imipramine or desipramine and mianserin. *Psychopharmacol.* 1994, 114, 119–122).
114. Lauritzen L., Clemmesen L., Klysner R., Loldrup D., Lunde M., Schaumburg E., Waarts S., Bech P.: Combined treatment with imipramine and mianserin. *Pharmacopsychiat.* 1992, 25, 182–186.
115. Lebre A.T., Prado P.P., Yonamine E.S., Rasslan Z., Bonadia J.C., Lima C.A.: Bradiarritmia grave induzida por antidepressivo tricíclico em paciente idosa. *Rev Assoc Med Bras.* 1995, 41(4), 271–273.
116. Lefebvre H., Noblet C., Moore N., Wolf L.M.: Pseudo-pheochromocytoma after multiple drug interactions involving the selective monoamine oxidase inhibitor selegiline. *Clin Endocrinol Oxf.* 1995, 42(1), 95–98.

117. Leinonen E., Lepola U., Koponen H., Kinnunen I.: The effect of age and concomitant treatment with other psychoactive drugs on serum concentrations of citalopram measured with a nonenantioselective method. *Ther Drug Monit.* 1996, 18(2), 111–117.
118. 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.
119. Lesser I.: Carbamazepine and desipramine: a toxic reaction. *J Clin Psychiat.* 1984, 45, 360.
120. Linnet K.: Comparison of the kinetic interaction of the neuroleptics perphenazine and zyklopiptolol with tricyclic antidepressives. *Ther Drug Monit.* 1995, 17(3), 308–311.
121. Linnoila M., George L., Guthrie S.: Interaction between antidepressants and perphenazine in psychiatric patients. *Am J Psychiat.* 1982, 139, 1329–1331.
122. Lydiard R.B., Anton R.F., Cunnigham T.: Interactions between sertraline and tricyclic antidepressants. *Am J Psychiat.* 1993, 150, 1125–1126.
123. Maany I., Dhopes V., Arndt I.O., Burke W., Woody G., O'Brien C.P.: Increase in desipramine serum levels associated with metadone treatment. *Am J Psychiat.* 1989, 146(12), 1611–1613.
124. Maany I., Hayashida M., Pfeiffer S.L.: Possible toxic interaction between disulfiram and amitriptyline. *Arch Gen Psychiat.* 1982, 39, 743–744.
125. Martin P., Guillou N., Lacroix P., Billardon M.: Effets d'une coadministration d'antidepressif et d'anxiolytique dans le paradigme de „learned helplessness” interet de l'hydroxyzine. *Encephale.* 1996, 22(4), 270–279.
126. Medhus A., Hekstad S., Tjemslund 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 Psychiat.* 1994, 48(5), 355–358.
127. Minter R.E., Mandel M.R.: The treatment of psychotic major depressive disorder with drugs and electroconvulsive therapy. *J Nerv Ment Dis.* 1979, 167 (12), 726–733.
128. Miyoshi K., Ueki A., Nagano O.: Management of psychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1996, 36 (supl. 1), 49–58.
129. Morgan J.P., Riviera-Calimlim L., Messiha F., Sundaesan P.R., Trabert N.: Imipramine mediated interference with levodopa absorption from the gastrointestinal tract in man. *Neurology.* 1975, 25(11), 1029–1034.
130. Mulsant B.H., Foglia J.P., Sweet R.A., Rosen J., Lo K.H., Pollock B.G.: The effects of perphenazine on the concentration of nortriptyline and its hydroxymetabolites in older patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1997, 17(4), 318–321.
131. Muthal A.V., Chopde C.T.: Modification of tricyclic antidepressant analgesia by calcium channel blockers. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1993, 37(3), 238–240.
132. Naarding P., van den Broek W.W., Bruijn J.A., Moleman P.: Toevoeging van lithium aan de medicatie bij depressies die resistent zijn tegen behandeling met tricyclische antidepressiva. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1995, 139(11), 574–577.
133. Nelson J.C., Bowers M.B.: Delusional unipolar depression: description and drug response. *Arch Gen Psychiat.* 1978, 35(11), 1321–1328.
134. Nelson J.C., Jatlow J.: Neuroleptic effect on desipramine on steady state plasma concentrations. *Am J Psychiat.* 1980, 137, 1232–1234.
135. Newberry D.L., Bass S.N., Mbanefo C.O.: A fluconazole/ amitriptyline drug interaction in three male adults. *Clin Infect Dis.* 1997, 24, 270–271.
136. Nierenberg A.A., Dougherty D., Rosenbamu J.F.: Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. *J Clin Psychiat.* 1998, 59(supl. 5), 60–63.
137. Oppenheim G.: Estrogen in the treatment of depression: neuropharmacological mechanisms. *Biol Psychiat.* 1983, 18, 721–725.
138. Oren D.A., Moul D.E., Schwartz P.J., Wehr T.A., Rosenthal N.E.: A controlled trial of levodopa plus carbidopa in the treatment of winter seasonal affective disorder: a test of the dopamine hypothesis. *J Clin Psychopharmacol.* 1994, 14(3), 196–200.
139. Perel J.M., Hurwie M.J., Kanzler M.B.: Pharmacodynamics of imipramine in depressed patients. *Psychopharmacol Bull.* 1975, 11, 16–18.

140. Perry P.J., Browne J.L., Prince R.A., Alexander B., Tsuang M.T.: Effects of smoking on nortriptyline plasma concentrations in depressed patients. *Ther Drug Monit.* 1986, 8, 279–284.
141. Perucca E., Richens A.: Interaction between phenytoin and imipramine. *Br J Clin Pharmacol.* 1977, 4, 485.
142. Pinder R.M., Brogden R.N., Sawyer P.R., Speight T.M., Avery G.S.: Fenfluramine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in obesity. *Drugs.* 1975, 10, 241.
143. Płaźnik A.: Neurologiczne podstawy łączenia leków. W: Daniel W. (red.) *Leczenie skojarzone schorzeń psychicznych.* Instytut Farmakologii PAN. Kraków 1996, 37–50.
144. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewska A.: *Leki współczesnej terapii.* Wydawnictwa Fundacji Büchnera. Warszawa 1988, 253.
145. Pond S.M., Graham G.G., Birkett D.J., Wade D.N.: Effects of tricyclic antidepressants on drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1975, 18, 191.
146. Prange A.J.: Paroxysmal atrial tachykardia apparently resulting from combined thyroid-imipramine treatment. *Am J Psychiat.* 1963, 119, 994.
147. Preskorn S.H., Alderman J., Chung M., Messig M., Harris S.: Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 1994, 14(2), 90–98.
148. Preskorn S.H., Baker B.: Fatality associated with combined fluoxetine-amitriptyline therapy. *JAMA.* 1997, 277(21), 1682.
149. Preskorn S.H., Beber J.H., Faul J.C., Hirschfeld R.M.A.: Serious adverse effects of combining fluoxetine and tricyclic antidepressants. *Am J Psychiat.* 1990, 147, 532–533.
150. Pużyński S.: Depresje objawowe. W: Pużyński S. *Depresje.* PZWL. Warszawa 1988. 339–341.
151. Pużyński S.: Interakcje trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. W: Kostowski W., Pużyński S. (red.) *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna.* PZWL. Warszawa 1996, s. 412–414.
152. Pużyński S.: *Leki przeciwdepresyjne.* W: Kostowski W., Pużyński S. (red.) *Psychofarmakologia kliniczna i doświadczalna.* PZWL. Warszawa 1996. str. 412.
153. Pużyński S.: Ból i depresja. *Post Hig Med. Dośw.* 1986. 40(4), 492–503.
154. Pużyński S.: Ból i depresja. *Psychiat Pol.* 1986. 20(3), 169–177.
155. Pużyński S.: Leczenie skojarzone depresji i chorób afektywnych. *Postępy Psychiat Neurol.* 1996, 5 (supl.1), 85–92.
156. Pużyński S.: Leczenie skojarzone depresji. W: Daniel W. (red.) *Leczenie skojarzone schorzeń psychicznych.* Instytut Farmakologii PAN. Kraków 1996, s. 3–15.
157. Pużyński S.: Miejsce selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5HT) w terapii zaburzeń psychicznych, zwłaszcza depresyjnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii,* 1999, 1, 76–107.
158. Pużyński S.: Interakcje selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-SHT, SSRI). *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii,* 1999, 2, 74–116.
159. Rasheed A., Javed M.A., Nazir S., Khawaja O.: Interaction of chlorpromazine with tricyclic antidepressants in schizophrenic patients. *JPMA J Pak Med Assoc.* 1994, 44(10), 233–234.
160. Ritter J.L., Alexander B.: Retrospective study of selegiline-antidepressant drug interactions and a review of the literature. *Ann Clin Psychiat.* 1997, 9(1), 7–13.
161. Rogers M.P., Whybrow P.C.: Clinical hypothyroidism occurring during lithium treatment: two case histories and a review of thyroid function in 19 patients. *Am J Psychiat.* 1971, 128, 158.
162. Rouillon F., Gorwood P.: The use of lithium to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiat.* 1998, 59(supl. 5), 32–39.
163. Ryan R., Carlson J., Farris F.: Effect of sucralfate on the absorption and disposition of amitriptyline in humans. *Fed Proc.* 1986, 45, 205.
164. Rybakowski J., Matkowski K.: Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1992, 2, 161–165.
165. Sandoz M., Vandel S., Vandel B., Bonin B., Allers G., Volmat R.: Biotransformation of amitriptyline in alcoholic depressive patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983, 24(5), 615–621.

166. Sarid-Segal O., Creelman W.L., Ciraulo D.A., Shader R.I.: Lithium. W: ??? str. 185.
167. Schraml F., Benedetti G., Hoyle K., Clayton A.: Fluoxetine and nortriptyline combination therapy. *Am J Psychiat.* 1989, 146, 1636–1637.
168. Schweitzer I., Tuckwell V., Johnson G.: A review of the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression: implications for the clinician. *Aust N Z J Psychiat.* 1997, 31(3), 340–352.
169. Self T., Corley C.R., Nabhan S., Abell T.: Case report: interaction of rifampin and nortriptyline. *Am J Med Sci.* 1996, 311(2), 80–81.
170. Seppala T., Linnoila M., Elonen E., Mattila M.J., Maki M.: Effect of tricyclic antidepressants and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Clin Pharmacol Ther.* 1975, 17(5), 515–522.
171. Seppala T., Stromberg C., Bergman I.: Effects of zimeldine, mianserin and amitriptyline on psychomotor skills and their interaction with ethanol. A placebo controlled cross-over study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984, 27(2), 181–189.
172. Shapira B., Oppenheim G., Zohar J.: Lack of efficacy of estrogen supplementation to imipramine in resistant female depressives. *Biol Psychiat.* 1985, 20, 576–579.
173. Shapiro P.A.: Cimetidine-imipramine interaction: case report and comments. *Am J Psychiat.* 1984, 141, 152.
174. Silverglat M.J.: Baclofen and tricyclic antidepressants: possible interaction. *J Am Med Ass.* 1981, 246, 1659.
175. Silverman G., Braithwaite R.: Benzodiazepines and tricyclic antidepressant plasma levels. *Br Med J.* 1973, 2, 18.
176. Silverman G., Braithwaite R.: Interaction of benzodiazepines and tricyclic antidepressants. *Br Med J.* 1972, 4, 111.
177. Siris S.G., Adan F., Lee A., Cooper T.B., Mandeli J., Casey E.: Patterns of plasma imipramine-desipramine concentrations in patients receiving concomitant fluphenazine decanoate. *J Clin Psychiat* 1988, 49(2), 64–65.
178. Sommers D.K., Snyman J.R., van Wyk M., Blom M.W., Huang M.L., Levron J.C.: Lack of effect of amitriptyline on risperidone pharmacokinetics in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997, 12(3), 141–145.
179. Spigset O., Mjorndal T., Lovheim O.: Serotonin syndrome caused by a moclobemid-clomipramine interaction. *BMJ* 1993, 306, 248.
180. Spina E., Avenoso A., Campo G.M., Scordo M.G., Caputi A.P., Perucca E.: Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of imipramine and desipramine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1997, 43(3), 315–318.
181. Spina E., Campo G.M., Avenoso A., Pollicino M.A., Caputi A.P.: Interaction between fluvoxamine and imipramine/desipramine in four patients. *Ther Drug Monit.* 1992, 14(3), 194–196.
182. Stahl S.M.: Augmentation of antidepressants by estrogen. *Psychopharmacol Bull.* 1998, 34(3), 319–321.
183. Stahl S.M.: Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiat.* 1998, 59, 5–14.
184. Stahl S.M.: Basic psychopharmacology of antidepressants. Part 2: Estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *J Clin Psychiat.* 1998, 59 (supl. 4), 15–24.
185. Stein G., Bernadt M.: Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression: a controlled trial using lithium in low and normal doses. *Br J Psychiat.* 1993, 162, 634–640.
186. Steiner E., Koike Y., Lind M., von Bahr C.: Increased nortriptyline metabolism after treatment with pentobarbital in man. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1986, 59, suppl 4, 91.
187. Stewart D.E.: High-fiber diet and serum tricyclic antidepressant levels. *J Clin Psychopharmacol.* 1992, 12, 438–440.
188. Sumner B.E., Fink G.: Estrogen increases the density of 5-hydroxytryptamine_{2A} receptors in cerebral cortex and nucleus accumbens in the female rat. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995, 54, 15–20.

189. Sussman N.: Anxiolytic antidepressant augmentation. *J Clin Psychiat.* 1998, 59 (supl. 5), 42–48.
190. Sutherland D.L., Remillard A.J., Haight K.R., Brown M.A., Old L.: The influence of cimetidine versus ranitidine on doxepin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987, 32, 159–164.
191. Suzuki A., Otani K., Ishida M., Yasui N., Kondo T., Mihara K., Kaneko S., Inoue Y.: No interaction between desipramine and bromperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat.* 1996, 20(7), 1265–1271.
192. Svedmyr N.: The influence of a tricyclic antidepressive agent (protryptiline) on some circulatory effects of noradrenaline and adrenaline in man. *Life Sci.* 1968, 7, 77.
193. Szegedi A., Wetzel H., Leal M., Hartter S., Hiemke C.: Combination treatment with clomipramine and fluvoxamine: drug monitoring, safety, and tolerability data. *J Clin Psychiat.* 1996, 57(6), 257–264.
194. Tanum L.H.: Combination treatment with antidepressants in refractory depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994, 9(supl. 2), 37–40.
195. Taylor D.: Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. *Br J Psychiat.* 1995, 167(5), 575–580.
196. Thase M.E., Kupfer D.J., Frank E., Jarret D.B.: Treatment of imipramine-resistant recurrent depression II: an open clinical trial of lithium augmentation. *J Clin Psychiat.* 1989, 50 (11), 413–417.
197. Tiffon L., Coplan J.D., Papp L.A., Gorman J.M.: Augmentation strategies with tricyclic or fluoxetine treatment in seven partially responsive panic disorder patients. *J Clin Psychiat.* 1994, 55(2), 66–69.
198. Tom T., Cummings J.L.: Depression in Parkinson's disease. Pharmacological characteristics and treatment. *Drugs Aging.* 1998, 12(1), 55–74.
199. Toutoungi M.: Potential effect of enalapril on clomipramine metabolism. *Human Psychopharmacol.* 1992, 7, 347–349.
200. True B.L., Perry P.J., Burns E.A.: Profound hypoglycemia with the addition of a tricyclic antidepressant to maintenance sulfonylurea therapy. *Am J Psychiat.* 1987, 144(9), 1220–1221.
201. Vandel S., Bertschy G., Allers G.: Fluvoxamine tricyclic antidepressant interaction. *Therapie.* 1990, 45, 21.
202. Vandel S., Bertschy G., Baumann P., Bouquet S., Bonin B., Francois T., Sechter D., Bizouard P.: Fluvoxamine and fluoxetine: interaction studies with amitriptyline, clomipramine and neuroleptics in phenotyped patients. *Pharmacol Res.* 1995, 31(6), 347–353.
203. Vandel S., Bertschy G., Bonin B., Nezelof S., Francois T.H., Vandel B., Sechter D., Bizouard P.: Tricyclic antidepressant plasma levels after fluoxetine addition. *Neuropsychobiol.* 1992, 25(4), 202–207.
204. Vandel S., Bertschy G., Bonin B., Nezelof S., Francois T.H., Vandel B., Sechter D., Bizouard P.: Tricyclic antidepressant levels after fluoxetine addition. *Neuropsychobiol.* 1992, 25, 202–207.
205. Vandel S., Bertschy G., Jounet J.M., Allers G.: Valpromide increases the plasma concentrations of amitriptyline and its metabolite nortriptyline in depressive patients. *Ther Drug Monit.* 1988, 10, 386–389.
206. Vaughan D.A.: Interaction of fluoxetine with tricyclic antidepressants. *Am J Psychiat.* 1989, 145, 1478.
207. Warrington S.J., Ankier S.I., Turner P.: Evaluation of possible interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline. *Neuropsychobiol.* 1986, 15 supl. 1, 31–37.
208. Westermeyer J.: Fluoxetine-induced tricyclic toxicity: extent and duration. *J Clin Pharmacol.* 1991, 31, 388–392.
209. Wharton R.N., Perel J.M., Dayton P.G., Malitz S.: A potential clinical use of methylphenidate with tricyclic antidepressants. *Am J Psychiat.* 1971, 127, 55–61.
210. Wheatley D.: Potentiation of amitriptyline by thyroid hormone. *Arch Gen Psychiat.* 1972, 26, 229.

211. Wilens T.E., Biederman J., Spencer T.J.: Case study: adverse effects of smoking marijuana while receiving tricyclic antidepressants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat.* 1997, 36(1), 45-48.
212. Wilson I.C., Prange A.J., McLane T.K., Rabon A.M., Lipton M.A.: Thyroid-hormone enhancement of imipramine in non-retarded depression. *N Engl J Med.* 1960, 282, 1063.
213. Wong S.L., Cavanaugh J., Shi H., Awni W.M., Granneman G.R.: Effects of divalproex sodium on amitriptyline and nortriptyline pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1996, 60, 48-53.
214. Zusky P.M., Biederman J., Rosenbaum J.F., Manschreck T.C., Gross C.C., Weilberg J.B., Gastfriend D.R.: Adjunct low dose lithium carbonate in treatment resistant depression: a placebo controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 1988, 8(2), 120-124.