

Iwona Koszewska

Interakcje karbamazepiny z innymi lekami

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Główne wskazania do stosowania

Zastosowanie karbamazepiny jest dość szerokie: wykorzystywany jest jej potencjał przeciwdrgawkowy w leczeniu padaczki, przeciwbólowy w różnych zespołach bólowych oraz psychotropowy (w różnych zaburzeniach psychicznych, zwłaszcza w terapii i profilaktyce chorób afektywnych).

Mechanizm działania

Mechanizm działania pozostaje nadal niejasny. Wiadomo, że dotyczy kilku systemów neuroprzebieżnikowych. Karbamazepina wpływa aktywująco na przewodnictwo noradrenergiczne, ale ostateczny wpływ nie został poznany (wiadomo, że wywiera wpływ przeciwdepresyjny i przeciwmaniakalny), także nie do końca wyjaśniony jest potencjał przeciwdrgawkowy wiązany z układem NA. Wpływ na układ dopaminergiczny jest niepewny, wiadomo, że nie blokuje receptorów DA. Ważne wydaje się działanie leku na układ GABA-ergiczny, a także niewielki wpływ na układ cholinergiczny (43, 64).

Budowa chemiczna

Karbamazepina – amid kwasu 5H-dibenzo[b,f]azepino-5-karboksyłowego – jest lekiem trójpierścieniowym, pochodną dibenzepiny.

Właściwości farmakokinetyczne

Karbamazepina wchłania się stosunkowo wolno z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie osiąga po 4–6 h (od przyjęcia pojedynczej dawki). Jest lipofilna, w 67% wiąże się z białkami krwi. Stężenie leku w mózgu jest prawie równe stężeniu we krwi. Metabolizm odbywa się w wątrobie, jedynie 2% leku jest wydalone w formie niezmetabolizowanej. Główne metabolity to: 2-hydroksy-karbamazepina i 3-hydroksy-karbamazepina powstałe w wyniku hydroksylacji oraz 10, 11-epoksyd-karbamazepina i trans-karbamazepina-diol – w wyniku epoksydacji pierścienia aromatycznego. Biologicznie czynny jest

epoksyd-10,11-karbamazepina. Karbamazepina indukuje własny metabolizm; jest induktorem enzymu CYP3A4, a jednocześnie substratem dla tego enzymu, jest też inhibitorem CYP2C9. Okres biologicznego półtrwania wynosi 15–40 h, krótszy podczas przewlekłego stosowania (10–15 h). Karbamazepina wydalana jest z moczem, głównie w postaci metabolitów.

Właściwości farmakokinetyczne – znaczenie kliniczne interakcji

Przedstawione właściwości farmakokinetyczne mają pierwszoplanowe znaczenie w interakcjach karbamazepiny z innymi lekami. Karbamazepina jest często stosowana z innymi lekami, czasem dla wzmoczenia efektu terapeutycznego (przeciwdrgawkowego, profilaktycznego), niekiedy z powodu innych wskazań. Unikanie polipragmazji lub uważne monitorowanie kuracji złożonych może zmniejszyć ryzyko potencjalnie niebezpiecznych interakcji, zwłaszcza toksycznego działania karbamazepiny (podwyższenie poziomu we krwi poprzez zahamowanie metabolizmu, podwyższenie poziomu czynnego metabolitu czy wypieranie leku z wiązań z białkami).

Najważniejsze interakcje farmakokinetyczne karbamazepiny są związane z:

- autoindukcją metabolizmu, wzrostem klirensu wątrobowego, obniżeniem okresu biologicznego półtrwania, spadkiem stężenia we krwi
- indukcją lub zahamowaniem metabolizmu innych leków
- indukcją metabolizmu karbamazepiny przez inne leki podawane łącznie, w efekcie obniżeniem stężenia we krwi leku macierzystego lub podwyższeniem metabolitów (ryzyko objawów toksycznych)
- zahamowaniem metabolizmu karbamazepiny przez inne leki podawane łącznie, zwiększeniem stężenia we krwi, zwiększeniem ryzyka wystąpienia objawów toksycznych
- konkurencyjnym wypieraniem z wiązania z białkami.

Najważniejszym następstwem interakcji farmakodynamicznych jest wpływ innych leków na próg drgawkowy i osłabienie przeciwdrgawkowego działania karbamazepiny, a także potencjalizacja działania cholinolitycznego przejawiająca się m. in. zaburzeniami świadomości.

Z uwagi na właściwości leku zalecane jest stopniowe zwiększanie dawki (do 2000 mg w leczeniu manii, 600–800 mg w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej). W leczeniu padaczki ustalono optymalny zakres stężenia leku we krwi (6–12 $\mu\text{g/ml}$).

Opisy interakcji

W tej części będą omówione opisane w piśmiennictwie interakcje karbamazepiny z lekami psychotropowymi, a następnie z innymi lekami, ze szczególnym uwzględnieniem leków najczęściej stosowanych w ogólnej praktyce lekarskiej. Na zakończenie omówione zostaną niebezpieczne następstwa kuracji łączonych z karbamazepiną.

LEKI PSYCHOTROPOWE

I. Leki przeciwdrgawkowe

1. Kwas walproinowy i pochodne

Kojarzenie karbamazepiny i pochodnych kwasu walproinowego wykorzystywane jest przede wszystkim w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności monoterapii lub przy przebiegu z częstą zmianą faz typu *rapid cycling* (28, 43, 84). czasem także w leczeniu padaczki.

Oba leki konkurują o miejsca wiązania z białkami, co może prowadzić do zwiększenia wolnej frakcji każdego z nich i następstw klinicznych w postaci działań toksycznych. Kwas walproinowy prawdopodobnie hamuje metabolizm epoksydu karbamazepiny w karbamazepina-10,11-trans-diol przez zahamowanie hydroksylazy epoksydowej odpowiedzialnej za te przemiany (9, 83). Niekorzystne następstwa interakcji mogą przejawiać się:

1. obniżonym lub podwyższonym poziomem karbamazepiny, zmienionym poziomem epoksyd-karbamazepiny (82)
2. obniżeniem poziomu kwasu walproinowego
3. hepatotoksycznym działaniem soli kwasu walproinowego.

Wykazano związek pomiędzy dawką karbamazepiny i zmianami ilości jej metabolitów w moczu w czasie stosowania soli kwasu walproinowego (9), a także większą podatność u dzieci (83). Interakcja może też dotyczyć zwiększenia o 7% klirensu karbamazepiny po dodaniu kwasu walproinowego (8). W innej pracy (53) potwierdzono znaczący wzrost poziomu epoksydu-karbamazepiny po podaniu kwasu walproinowego, przy jednoczesnym braku wpływu takiego skojarzenia na funkcje poznawcze. Opisano też wystąpienie ostrej psychozy po dodaniu karbamazepiny do kuracji kwasem walproinowym (55). W kilku pracach wykazano zmniejszenie poziomu kwasu walproinowego we krwi po dodaniu karbamazepiny, nawet do 66% i podwyższenie się stężenia po około 4 tygodniach po odstawieniu karbamazepiny (35, 52, 73). Opisano też uszkodzenie wątroby podczas kuracji skojarzonej i ustąpienia objawów po zastosowaniu monoterapii (82).

2. Inne leki przeciwpadaczkowe

W psychiatrii nie ma zastosowania łączenie karbamazepiny z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Opis interakcji karbamazepiny z innymi lekami przeciwdrgawkowymi zestawiono w tabeli I.

II. Leki przeciwdepresyjne

Większość leków przeciwdepresyjnych powoduje obniżenie progu drgawkowego (TLPD, maprotylina, mianseryna) należy zatem ostrożnie stosować kuracje

Tabela 1. Interakcje karbamazepiny z innymi lekami przeciwdrgawkowymi

Lek przeciwdrgawkowy	Interakcja z karbamazepiną
Lamotrygina	Opisano wzrost poziomu metabolitu karbamazepiny, przy braku zmiany poziomu leku macierzystego, skrócenie okresu półtrwania lamotryginy, wystąpienie objawów toksycznych ze strony o.u.n. (zaburzenia równowagi, zawroty głowy, podwójne widzenie) po dodaniu lamotryginy do karbamazepiny (wysokie dawki) (10, 27, 90, 91).
Barbiturany	Barbiturany indukują enzymy mikrosomalne wątroby (CYP3A4), przyspieszają metabolizm karbamazepiny i zwiększają jej klirens, powodują obniżenie poziomu karbamazepiny we krwi. Nie obserwowano zmniejszenia efektu terapeutycznego w padaczkę, być może ze względu na podwyższony poziom epoksydu karbamazepiny (7, 77, 82).
Fenytoina	Obniżenie lub podwyższenie poziomu fenytoiny we krwi, obniżenie poziomu karbamazepiny. Mechanizm interakcji nie jest znany. Zalecane jest prowadzenie kuracji monitorowanej (82).
Felbamat	Wzrasta klirens karbamazepiny, stężenie we krwi spada (o 28%), wzrasta częstość napadów, należy zwiększyć dawkę karbamazepiny (4).
Klonazepam i inne benzodiazepiny	Karbamazepina słabo indukuje metabolizm benzodiazepin poprzez CYP3A4. Może zachodzić potrzeba podwyższenia dawki klonazepamu (13).

u chorych na padaczkę. Działanie TLPD może być osłabione przez karbamazepiną (zwiększony metabolizm), natomiast fluoksetyna, fluwoksamina, wilokszazyna mogą zwiększać stężenie karbamazepiny we krwi. Celowe jest zatem monitorowanie poziomów leków.

1. Trójpierścieniowe (TLPD)

Karbamazepina indukuje metabolizm TLPD, co w rezultacie powoduje obniżenie ich poziomu we krwi i zmniejszenie efektu przeciwdepresyjnego (43, 69). Jeżeli pacjent nie reaguje na TLPD albo występują wyraźne objawy uboczne, należy zbadać poziom TLPD, metabolitów oraz karbamazepiny we krwi (4).

Amitryptylina

Podawanie łączne amitryptyliny i karbamazepiny powoduje zmniejszenie poziomu amitryptyliny i jej czynnego metabolitu – nortryptyliny we krwi o około 40% i osłabienie efektu przeciwdepresyjnego, jeśli nie zostanie podwyższona dawka amitryptyliny (49).

Nortryptylina

Karbamazepina może zwiększyć metabolizm nortryptyliny poprzez przyspieszenie wątrobowej hydroksylacji (zwiększenie ilości metabolitu 10-hydroksynortryptyliny i obniżenie poziomu leku macierzystego) (5). W innej pracy (49) wykazano redukcję poziomu nortryptyliny o 67% w czasie łącznego stosowania z karbamazepiną.

Imipramina

W czasie łącznego stosowania imipraminy i karbamazepiny istotnie zmniejszył się poziom dezypraminy (metabolitu imipraminy) oraz łączny poziom leku macierzystego i metabolitu (49).

Dezipramina

Poprzez indukcję izoenzymów cytochromu P450 karbamazepina może spowodować obniżenie poziomu dezipraminy we krwi, zwiększenie ilości metabolitów (z czym prawdopodobnie wiąże się działanie kardi toksyczne) (5, 78).

Klomipramina

Podawanie klomipraminy i karbamazepiny pozwoliło na uzyskanie dobrego efektu w terapii depresji lekoopornej (20). Inni autorzy po dodaniu karbamazepiny obserwowali wyraźny spadek poziomu klomipraminy i jej czynnego metabolitu (desmetyloklomipraminy) we krwi (20, 69).

Doksepina

Łączne stosowanie karbamazepiny i doksepiny powoduje zmniejszenie poziomu doksepiny w surowicy krwi (49). Donoszono o skutecznym i bezpiecznym podawaniu doksepiny (50 mg) i karbamazepiny (800 mg) u chorego z bólami nowotworowymi (49).

2. Leki z grupy SI-5HT

Dane na temat interakcji między SI-5HT a karbamazepiną są niepełne, jednak wskazują na potrzebę zachowania ostrożności i monitorowania kuracji karbamazepiną ze względu na dużą potencjalną możliwość wystąpienia objawów toksycznych, związanych z zahamowaniem metabolizmu karbamazepiny i podwyższeniem poziomu leku we krwi (6, 70, 81).

Fluoksetyna

Jest kilka doniesień wskazujących na zwiększenie poziomu karbamazepiny we krwi (27%) i jej metabolitu 10,11-epoksydu (o 31%), wraz ze wzrostem działania neurotoksycznego i kardi toksycznego (29, 63).

Dołączenie fluoksetyny do karbamazepiny może spowodować wystąpienie parkinsonizmu, szczególnie gdy stosowany jest jednocześnie neuroleptyk albo lek wzmagający przekąźnictwo serotoninowe, zwłaszcza u osób z subklinicznym lub łagodnym parkinsonizmem (21, 88).

Opisano zespół serotoninowy u pacjenta leczonego karbamazepiną (200 mg/d) i fluoksetyną w dawce 20 mg/dobę (przez 14 dni). U chorego wystąpiła też leukopenia i trombocytopenia. Po upływie 72 h po odstawieniu fluoksetyny objawy toksyczne ustąpiły (21, 70).

Opublikowano też pracę, której wyniki sugerują, że w czasie łącznego stosowania fluoksetyny i karbamazepiny nie zmienia się poziom obu leków ani ich metabolitów, także nie zmieniła się częstość napadów padaczkowych (79)

Fluwoksamina

Łączne podawanie fluwoksaminy i karbamazepiny może spowodować podwyższenie poziomu karbamazepiny we krwi i wystąpienie objawów toksycznych (12, 15, 25), ale jest też praca (79) wskazująca na brak interakcji, w tym zmian poziomu stosowanych leków.

Citalopram

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji pomiędzy citalopramem i karbamazepiną (50).

Paroksetyna

U osób z padaczką łączne stosowanie karbamazepiny i paroksetyny nie spowodowało istotnych zmian klinicznych, w tym nie wpłynęło na częstość napadów (4).

Sertralina

Producent leku stwierdza, że nie ma ryzyka wystąpienia istotnych klinicznie interakcji między sertralina i karbamazepiną. Badania wskazują jednak, że może wystąpić wzrost poziomu karbamazepiny we krwi z możliwością działania toksycznego (7, 43).

3. *Inne leki przeciwdepresyjne*

Mianseryna

Mianseryna obniża próg drgawkowy. Podczas łącznego podawania mianseryny i karbamazepiny może wystąpić obniżenie poziomu mianseryny we krwi o 70% i osłabienie jej działania przeciwdepresyjnego (44, 59, 65, 74).

Maprotylina

Łączne podawanie może spowodować wzmożenie depresyjnego działania karbamazepiny na o.u.n., obniżenie progu pobudliwości drgawkowej i osłabienie przeciwdrgawkowego wpływu karbamazepiny. U niektórych chorych może wystąpić majaczenie, jako wynik potencjalizacji cholinolitycznego działania leków (4, 44).

Wiloksazyna

Wiloksazyna nie wpływa istotnie na próg drgawkowy. Kuracja skojarzona może przyczynić się do zwiększenia stężenia karbamazepiny we krwi (o 50%) i spowodować objawy zatrucia. Odstawienie wiloksazyny powoduje ustąpienie tych objawów. Opisano pojawienie się zespołu choreo-atetotycznego w toku stosowania karbamazepiny i wiloksazyny. Mechanizm tej interakcji może wiązać się z zahamowaniem metabolizmu karbamazepiny i aktywnego metabolitu 10,11-epoksydu. Obserwacje te wskazują na potrzebę monitorowania poziomu

karbamazepiny we krwi w czasie łącznego stosowania i ewentualne dostosowanie dawki leków (44, 58, 66, 67, 68).

Wenlafaksyna

U 17 pacjentów przyjmujących łącznie karbamazepinę i wenlafaksynę nie obserwowano interakcji (44, 65).

Moklobemid

W czasie łącznego stosowania karbamazepiny i moklobemidu nie obserwowano interakcji (4, 90)

Bupropion

Podczas stosowania karbamazepiny i bupropionu stwierdzono niski poziom bupropionu i podwyższony poziom jego metabolitów we krwi (38).

III. Neuroleptyki

Karbamazepina indukuje enzymy mitochondrialne wątroby i może wywierać istotny wpływ na metabolizm wszystkich neuroleptyków. Obniżenie stężenia neuroleptyków we krwi obniża ich efekt przeciwpsychotyczny, brak reakcji zaś na neuroleptyk w czasie kuracji skojarzonej w dawkach standardowych oznacza potrzebę zbadania poziomu leków we krwi.

W wyniku interakcji może dojść także do zwiększenia stężenia karbamazepiny we krwi i w mózgu, co może przejawiać się w postaci reakcji toksycznej. W toku kuracji skojarzonej może także wzrastać ryzyko objawów niepożądanych i powikłań (np. agranulocytozy czy zaburzeń świadomości). Opisano wystąpienie zespołu Stevensa-Johnsona (rumień wielopostaciowy, gorączka, złe samopoczucie, nudności, bóle stawów) w toku kuracji skojarzonej (24). W piśmiennictwie zamieszczono opisy 4 chorych z zespołem Stevensa-Johnsona przyjmujących neuroleptyki (flufenazynę, haloperidol, trójfluoroperazynę, chlorpromazynę) a także inne leki psychotropowe (lit, diazepam, amitryptylinę, trójheksyfenidyl). Objawy wystąpiły w 8–14 dni po rozpoczęciu podawania karbamazepiny, ustąpiły po odstawieniu tego leku (bez zmiany stosowania innych leków). Mechanizm powikłania nie jest w pełni poznany.

Dane z piśmiennictwa na temat interakcji karbamazepiny z poszczególnymi neuroleptykami umieszczono w tabeli 2.

Palenie papierosów lub nadużywanie alkoholu powoduje indukcję enzymów wątrobowych (95), może to przeciwdziałać wzrostowi klirensu wątrobowego haloperidolu po dodaniu karbamazepiny.

Po dołączeniu karbamazepiny do neuroleptyku zdarza się pogorszenie stanu psychicznego (przy obniżonym poziomie neuroleptyku we krwi), chociaż znaleźć można też opisy poprawy klinicznej.

Po odstawieniu karbamazepiny stężenie haloperidolu we krwi może ulec znacznemu podwyższeniu, co zagraża wystąpieniem objawów pozapiramidowych.

Tabela 2. Interakcje karbamazepiny z poszczególnymi neuroleptykami

Lek	Wpływ na poziom KARB	Wpływ na poziom neuroleptyku	Opisane efekty kliniczne	Uwagi/powikłania
Chlorpromazyna [4, 82]	Wzrost KARB-E	Obniżenie – podwyższenie klirensu wątrobowego, zmniejszony okres niezbędny do uzyskania stałego poziomu w osoczu (<i>steady state</i>)	Pogorszenie lub poprawa stanu klinicznego	Objawy neurotoksyczne (ataksja, nudności, lęk) – ustąpienie po odstawieniu KARB
Chlorpromaksen [4]	Wzrost we krwi i mózgu, spadek stężenia KARB-E			
Flufenazyna [4, 34]		Obniżenie (podwyższenie klirensu wątrobowego, zmniejszony okres niezbędny do uzyskania stałego poziomu w osoczu o 50%)	Pogorszenie lub poprawa stanu klinicznego	Poprawa po odstawieniu KARB
Haloperidol [3, 4, 32, 33, 34, 37, 93]		Obniżenie (do 61%)	Pogorszenie (lub poprawa) stanu klinicznego. Po odstawieniu KARB wystąpiły objawy pozapiramidowe podczas 30 dni	Opisano złośliwy zespół poneuroleptyczny, majaczenie, objawy neurotoksyczne (sennaść, nie-wyraźna mowa)
Klozapina [4, 72, 86, 87]		Obniżenie (wzrost klirensu)	Pogorszenie stanu psychicznego	Nie należy podawać łącznie. Obaj leki mogą powodować agranulocytozę i anemię aplastyczną
Kwetiapina [7]		Obniżenie (wzrost klirensu)		
Loksapina [4, 14, 82]	Wzrost KARB-E		<ul style="list-style-type: none"> ● Wzmoczenie depresyjnego ośrodkowego działania KARB ● Obniżenie progu drgawkowego ● Obniżenie efektu przeciwdrgawkowego 	<ul style="list-style-type: none"> ● Objawy neurotoksyczne (ataksja, nudności, lęk) – ustąpienie po odstawieniu KARB ● Majaczenie

KARB – karbamazepina;

KARB-E – epoksyd karbamazepiny

c.d. tab. 2

Lek	Wpływ na poziom KARB	Wpływ na poziom neuroleptyku	Opisane efekty kliniczne	Uwagi/powikłania
Molindon [4]			<ul style="list-style-type: none"> ● Wzmoczenie depresyjnego ośrodkowego działania KARB ● Obniżenie progu drgawkowego ● Obniżenie efektu przeciwdrgawkowego 	Majaczenie
Olanzapina [4]		Obniżenie (wzrost klirensu o 44%, T1/2 o 20%)		
Perfenazyna [4, 60]		Obniżenie poziomu	Oslabienie efektu przeciwpyschotycznego	
Pimozyd [4]			<ul style="list-style-type: none"> ● Wzmoczenie depresyjnego ośrodkowego działania KARB ● Obniżenie progu drgawkowego ● Obniżenie efektu przeciwdrgawkowego 	Majaczenie
Risperidon [7]		Obniżenie (wzrost klirensu)		
Sertindol [7]		Obniżenie (zmniejszony okres niezbędny do uzyskania stałego poziomu w osoczu 2-3-krotny)		Należy rozważyć podwyższenie dawki
Tiorydazyna [4, 87]	Bez wpływu	Bez wpływu		
Tiotiksen [4, 65]		Obniżenie – podwyższenie klirensu wątrobowego, zmniejszony okres niezbędny do uzyskania stałego poziomu w osoczu		

IV. Anksjolityki

1. Benzodiazepinowe

Karbamazepina indukuje metabolizm benzodiazepin, może obniżać ich poziom we krwi i obniżać skuteczność terapeutyczną, w sytuacji takiej może zachodzić potrzeba stosowania wyższych dawek leków benzodiazepinowych.

W przypadku stosowania alprazolamu stężenie we krwi może obniżyć się o ponad 50%, mogą pojawić się kliniczne objawy odstawienne (2).

Dodanie klobazamu do karbamazepiny wzmacnia metabolizm karbamazepiny o 1,5 raza, a także powoduje obniżenie poziomu klobazamu we krwi (2).

2. Niebenzodiazepinowe – buspiron

Opisano korzystny efekt kuracji skojarzonej (karbamazepina i buspiron) w leczeniu psychozy po uszkodzeniu płata czołowego (4).

V. Lit (węglan litu)

Synergistyczny wpływ litu i karbamazepiny wykorzystany jest w leczeniu ostrej manii i w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej, zwłaszcza z przebiegiem typu *rapid cycling*, szczególnie w przypadkach nieskuteczności jednego z leków (8, 43, 47). Wydalanie litu odbywa się w nerkach, nie zachodzą interakcje farmakokinetyczne.

Najpoważniejszym skutkiem interakcji farmakodynamicznej są objawy neurotoksyczne (ataksja, drżenie mięśniowe, oczopląs, nadwrażliwość na bodźce). Powikłania takie opisywano w toku kuracji skojarzonej u osób, u których poziom litu mieścił się w przedziale terapeutycznym. Przeważa pogląd, że istotnie częściej zatrucie zdarza się u osób, u których w przeszłości występowały objawy neurotoksyczne, u osób z uszkodzeniem OUN oraz schorzeniami somatycznymi (13, 22, 42). Częstość reakcji neurotoksycznych nie jest znana.

Opisywano też niekorzystny wpływ łącznego stosowania obu leków na funkcje tarczycy: oba leki hamują wydzielanie TSH i mogą powodować obniżenie sekrecji obwodowych hormonów tarczycy.

Innym objawem ubocznym opisywanym podczas kuracji skojarzonej litem i karbamazepiną jest drżenie grubofaliste (75)

W piśmiennictwie znaleźć można opisy zaburzeń funkcji węzła zatokowego w toku kuracji skojarzonej głównie u osób, u których poziom litu był za wysoki (4).

VI. Elektrowstrząsy

Karbamazepina podwyższa próg drgawkowy i z tego względu stosowanie tego leku w czasie kuracji elektrowstrząsami jest niewskazane (36). Opublikowano

też pracę, z której wynika, że u osób otrzymujących karbamazepinę długość napadu drgawkowego ulega skróceniu, ale skuteczność kuracji EW była zadowalająca (95).

Można też spodziewać się wpływu karbamazepiny na premedykację przed elektrowstrząsem, w postaci szybszej eliminacji leków metabolizowanych przez wątrobę, zwłaszcza tiopentalu (43).

INNE LEKI

I. Leki blokujące kanał wapniowy

Interakcja pomiędzy tzw. blokerami kanału wapniowego i karbamazepiną może mieć dwukierunkowe znaczenie kliniczne. Z jednej strony należy brać pod uwagę zwiększenie poziomu karbamazepiny we krwi pod wpływem diltiazemu, werapamilu i związane z tym działanie toksyczne, z drugiej strony – karbamazepina może znacząco obniżać poziom nimodypiny i felodipiny we krwi i zmniejszać efekt kliniczny leków. W toku kuracji diltiazemem zaleca się redukcję dawki karbamazepiny o połowę (51). Mechanizm interakcji wiąże się z hamowaniem CYP2D6 przez werapamil i diltiazem, nie dotyczy to jednak nifedypiny, tak więc gdy zachodzi potrzeba stosowania leku blokującego kanał wapniowy u chorego przyjmującego karbamazepinę należy rozważyć zastosowanie nifedypiny.

II. Leki przeciwzakrzepowe

Metabolizm warfaryny jest przyspieszany przez karbamazepinę, zmniejsza się okres biologicznego półtrwania, co prowadzi do zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Może zachodzić potrzeba zwiększenia dawki warfaryny nawet o 100% w toku podawania karbamazepiny, którą należy obniżyć po odstawieniu tego leku (16, 45, 92).

Karbamazepina jest silnym induktorem metabolizmu kumaryny, przyspiesza jej eliminację z ustroju (11). Dostosowanie dawki karbamazepiny powinno być związane z monitorowaniem czasu protrombinowego w czasie łączonej kuracji i po jej odstawieniu.

III. Antybiotyki

1. *Makrolidowe*

W czasie stosowania erytromycyny, klarytromycyny stwierdzono zwiększenie poziomu karbamazepiny we krwi, obniżenie epoksydu karbamazepiny i pojawienie się objawów neurotoksycznych (1, 56, 61)

2. *Doksycyklina*

Może dojść do obniżenia poziomu antybiotyku we krwi i jego skuteczności (4).

IV. Digoksyna

Łączne stosowanie digoksyny i karbamazepiny może przyczynić się do wystąpienia zaburzeń przewodzenia w m. sercowym oraz bradykardii. Może także wzrastać poziom karbamazepiny we krwi, obniżyć się poziom digoksyny. Opisywano zaburzenia świadomości, ataksję, drżenie grubofaliste w toku kuracji skojarzonej (40). Obniżenie dawki karbamazepiny może przywrócić poziom terapeutyczny digoksyny i przynieść poprawę kliniczną.

IV. Cymetydyna

W toku kuracji skojarzonej poziom karbamazepiny może wzrosnąć o 20%, maleje klirens karbamazepiny, wydłuża się okres biologicznego półtrwania, jest zahamowana wątrobowa eliminacja (poprzez inhibicję CYP3A4) (17). Ranitydyna nie hamuje enzymów oksydacyjnych i nie wpływa na poziom karbamazepiny.

V. Metoklopramid

W czasie łącznego stosowania opisywano wystąpienie objawów neurotoksycznych (76).

VI. Hormony tarczycy

Karbamazepina indukuje metabolizm T_4 i T_3 , także hamuje kompensacyjnie TSH, z tego powodu suplementacja hormonalna powinna być dostosowana, poziomy leków zaś monitorowane (4).

VII. Paracetamol, salicylany i inne leki przeciwzapalne

Podawanie karbamazepiny i salicylanów może spowodować wzrost poziomu karbamazepiny we krwi poprzez wypieranie jej z wiązań z białkami (18). Podobny mechanizm stwierdzono podczas łącznego stosowania z tolmetyną, ibuprofenem, naproksenem (19). Podczas stosowania paracetamolu wzrasta ryzyko hepatoksyczności oraz obniżenia skuteczności leku (80).

VIII. Doustne leki antykoncepcyjne

W czasie stosowania karbamazepiny może obniżyć się poziom doustnych leków antykoncepcyjnych, a przez to zmniejszyć ich skuteczność, w związku z tym zaleca się zwiększenie dawki leków (4).

PODSUMOWANIE

W tabeli 3 zestawiono leki, których łączne podawanie z karbamazepiną może zmieniać (zwiększać lub zmniejszać) jej stężenie we krwi.

Tabela 3. Leki zmieniające stężenie karbamazepiny we krwi

Leki, które mogą zwiększać stężenie KARB we krwi	Leki, które mogą zmniejszać stężenie KARB we krwi
Acetazolamid	Barbiturany
Antybiotyki	Felbamat
Makrolidowe	Fenobarbital
Cymerydyna	Primidon
Danazol	
Digoksylna	
Diltiazem	
Fluoksetyna	
Fluwoksamina	
Ibuprofen	
Izoniazyd	
Kwas walproinowy	
Lamotrygina	
Metoklopramid	
Metronidazol	
Naproksen	
Nikotynamid	
Paracetamol	
Propoksyfen	
Salicylany	
Terfenazyna	
Tolmetyna	
Werapamil	
Wiloksazylna	

Leki, które hamują metabolizm karbamazepiny lub epoksydu karbamazepiny mogą przyczyniać się do wystąpienia objawów toksycznych.

Neurotoksyczne reakcje opisano w przypadku łącznego stosowania z karbamazepiną:

- Danazolu
- Kwasu walproinowego
- Leków blokujących kanał wapniowy (diltiazem, werapamil)
- Metoklopramidu
- Propoksyfenu
- Wiloksazylny

Reakcja neurotoksyczna w przypadku kuracji skojarzonej z litem ma prawdopodobnie inny mechanizm.

Tabela 4 zawiera wykaz leków, których działanie może być zmienione (osłabione lub wzmożone) przy łącznym stosowaniu karbamazepiny.

Do rozważenia przez lekarza pozostaje zwiększenie dawki tych leków, których działanie jest osłabiane podczas stosowania karbamazepiny, zaś w przypadku danazolu – redukcja dawki tego leku.

Tabela 4. Leki, których działanie może być zmienione podczas stosowania karbamazepiny

Działanie osłabione	Działanie wzmożone
Barbiturany Cyklosporyny Deksametazon Digoksyne Doksycyklina Doustne leki antykoncepcyjne Etosuksymid Fenytoina Hormon tarczycy Kortykosterydy Leki przeciwzakrzepowe Mebendazol Metadon Neuroleptyki Pochodne benzodiazepiny Pochodne kwasu walproinowego Primidon Teofilina TLPD	Danazol

W czasie kuracji skojarzonej z karbamazepiną mogą wystąpić zaburzenia świadomości w postaci majaczenia. Takie niebezpieczeństwo zachodzi podczas stosowania:

- Digoksyne
- Haloperidolu
- Loksapiny
- Maprotyliny
- Molindonu
- Pimozydu
- Terfenazyny

Zaburzenia neurotoksyczne przemijają po odstawieniu karbamazepiny.

W czasie kuracji skojarzonej może zmniejszyć się skuteczność przeciwdrgawkowa karbamazepiny i zwiększyć się ryzyko wystąpienia napadu padaczkowego. Ryzyko takie pojawia się podczas stosowania:

- Maprotyliny
- Mianseryny
- Neuroleptyków
- TLPD

Do rozważenia pozostaje wybór innego leku przeciwdepresyjnego.

Piśmiennictwo

1. Albani F., Riva R., Baruzzi A.: Clarithromycin-carbamazepine interaction: a case report. *Zpilepsia*, 1993, 34, 161–162.
2. Arana G.W., Epstein S., Molloy M.: Carbamazepine-induced reduction of plasma alprazolam concentrations: a clinical case report. *J Clin Psychiatry*, 1988, 49, 448–449.
3. Arana G.W., Goff D.C., Friedman H., Ornstein M., Greenblatt D.J., Black B., Shader R.I.: Does carbamazepine-induced reduction of plasma haloperidol levels worsen psychotic symptoms. *Am J Psychiatry*, 1985, 143, 650–651.
4. Ayd F.J. Jr.: *Lexicon of Psychiatry, Neurology, and the Neurosciences*. Williams & Wilkins, 1995.
5. Baldessarini R.J., Teicher M.H., Cassidy J.W.: Anticonvulsant cotreatment may increase metabolites of antidepressants and other psychotropic drugs. *J Clin Psychopharmacol*, 1988, 8, 381–382.
6. Baumann P.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 31, 444–469.
7. Bazire S.: *Psychotropic drug directory*, 1999. Quay Book.
8. Beręsewicz M.: Interakcje węglanu litu. *Farmakoter. Psychiat.* Neurol., 1999, 2, 149–186.
9. Bernus I., Dickinson R.G., Hooper W.D., Eadie M.J.: The mechanism of the carbamazepine-valproate interaction in humans. *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 44, 21–27.
10. Besag F.M., Berry D.J., Pool F., Newbery J.E., Subel B.: Carbamazepine toxicity with lamotrigine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction? *Epilepsia*, 1998, 39, 183–187.
11. Bialer M.: Comparative pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet.*, 1993, 24, 441–452.
12. Bonnet P., Vandael S., Nezelof S., Sechter D., Bizouard P.: Carbamazepine, fluvoxamine. Is there a pharmacokinetic interaction? *Therapie*, 1992, 47, 165–167.
13. Brodie M.J.: Lamotrigine—an update. *Can J Neurol-Sci*, 1996, 23, S6–9.
14. Collins D.M., Gidal B.E., Pitterle M.E.: Potential interaction between carbamazepine and loxapine: case report and retrospective review. *Ann Pharmacother.*, 1993, 27, 1180–1187.
15. Cottencin O., Regnaut N., Thevenen-Gignac C., Thomas P., Goudemand M., Debrulle C., Robert H.: Carbamazepine-fluvoxamine interaction. Consequences for the carbamazepine plasma level. *Encephale*, 1995, 21, 141–145.
16. Cropp J.S., Bussey H.I.: A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy*, 1997, 17, 917–928.
17. Dalton M.J., Powell J.R., Messenheimer J.A.Jr., Clark J.: Cimetidine and carbamazepine: a complex drug interaction. *Epilepsia*, 1986, 27, 553–558.
18. Dasgupta A., Thompson W.C.: Carbamazepine-salicylate interaction in normal and uremic sera: reduced interaction in uremic sera. *Ther Drug Monit*, 1995, 17, 199–202.
19. Dasgupta A., Volk A.: Displacement of valproic acid and carbamazepine from protein binding in normal and uremic sera by tolmetin, ibuprofen, naproxen: presence of inhibitor in uremic serum that blocks valproic acid-naproxen interactions. *Ther Drug Monit*, 1996, 18, 284–287.
20. De la Fuente J.M., Mendlewicz J.: Carbamazepine addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1992, 32, 369–374.
21. Dorsun S.M., Mathew V.M., Reveley M.A.: Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet*, 1993, 342, 442–443.
22. Emilien., Maloteaux J.M.: Lithium neurotoxicity at low therapeutic doses. Hypotheses for causes and mechanism of action following a retrospective analysis of published case reports. *Acta Neurol Belg*, 1996, 96, 281–293.
23. Fast D.K., Jones B.D., Kusalic M., Erickson M.: Effect of carbamazepine on neuroleptic plasma level and efficacy. *Am J Psychiatry*, 1986, 143, 117–118.

24. Fawcett R.G.: Erythema multiforme major in a patient treated with carbamazepine. *J Clin Psychiatry*, 1987, 48, 432–433.
25. Fritze J., Unsorg B., Lanczik M.: Interaction between carbamazepine and fluvoxamine. *Acta Psychiatr Scand.* 1991, 84, 583–5 *Acta Neurol Scand.* 1992, 86(2), 120–123.
26. Gernaat H.B. P. E., van de Woude J., Touw D.J.: Fluoxetine and parkinsonism in patients taking carbamazepine. *Am J Psychiatry*, 1991, 148, 1604–1605.
27. Gillman J.T.: Lamotrigine: An antiepileptic agent for the treatment of partial seizures. *Ann Pharmacother*, 1995, 29, 144–151.
28. Goodwin F.K., Jamison K.R.: Manic-depressive illness. Oxford University Press. 1990.
29. Grimsley S.R., Jann M.W., Carter J.G., D'Mello A.P., D'Souza M.J.: Increased carbamazepine plasma concentrations after fluoxetine coadministration. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, 50, 10–15.
30. Guay D.R.: The emerging role of valproate in bipolar disorder and other psychiatric disorders. *Pharmacotherapy*. 1995, 15, 631–647.
31. Harder S., Thurman P.: Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 30, 416–444.
32. Hesslinger B., Klose P., Normann C., Langosch J.M., Berger M., Walden J.: Adjuvant treatment of schizophrenic illness with carbamazepine. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1998, 66, 145–150.
33. Iwahashi K., Miyatake R., Suwaki H., Hosokawa K., Ichikawa Y.: The drug-drug interaction effects of haloperidol on plasma carbamazepine levels. *Clin Neuropharmacol*, 1995, 18, 233–236.
34. Jann M.W., Fidone G.S., Hernandez J.M., Amrung J.E., Davis C.M.: Clinical implications of increased antipsychotic plasma concentrations upon anticonvulsant cessation. *Psychiatry Res.*, 1989, 28, 153–159.
35. Jann M.W., Fidone G.S., Israel M.K., Bonadero P.: Increased valproate serum concentrations upon carbamazepine cessation. *Epilepsia*, 1988, 29, 578–581.
36. Kalinowski A.: Elektrowstrząsy – interakcje. *Farmakoter. Psychiat. Neurol.*, 1999, 2 ...
37. Kanter G.L., Yerevanian B.I., Ciccone J.R.: Case report of a possible interaction between neuroleptics and carbamazepine. *Am J Psychiatry*, 1984, 141, 1101–1102.
38. Ketter T.A., Jenkins J.B., Schroeder D.H.: Carbamazepine but not valproate induced bupropion metabolism. *J Clin Psychopharmacol.* 1995, 15, 327–333.
39. Ketter T.A., Pazzaglia P.J., Post R.M.: Synergy of carbamazepine and valproic acid in affective illness: case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol.*, 1992, 12, 276–281.
40. Ketter T.A., Post R.M., Worthington K.: Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine, Part II, *J Clin Psychopharmacol* 1991, 11, 306–313.
41. Klosterskov-Jensen P., Saano V., Haring P., Svenstrup B., Menge G.P.: Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia*. 1992, 33, 1149–1152.
42. Koshimoto A.: The treatment of affective disorder with carbamazepine: prophylactic synergism of lithium and carbamazepine combination. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1992, 16, 483–493.
43. Kostowski W., Pużyński S.: (red.) *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, wyd. III, 1996.
44. Koszevska I.: Interakcje nowych leków przeciwdepresyjnych. *Farmakoter. Psychiat. Neurol.*, 1999, 2, 117–148.
45. Kramer G., Tettenborn B., Klosterskov-Jensen P., Menge G.P., Stoll K.D.: Oxcarbazepine does not effect the anticoagulant activity of warfarin. *Epilepsia*. 1992, 33, 1145–1148.
46. Kramlinger K.G., Post R.M.: Addition of lithium carbonate to carbamazepine: hematological and thyroid effects. *Am J Psychiatry*, 1990, 147, 615–620.
47. Kramlinger K.G., Post R.M.: The addition of lithium to carbamazepine: antidepressant efficacy in treatment-resistant depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1989, 46, 794–800.
48. Lane J.: Carbamazepine and sertriline (letter). *N Zel Med. J.*, 1994, 107, 209.

49. Leinonen E., Lilsunde P., Laukkanen V., Ylitalo P.: Effects of carbamazepine on serum antidepressant concentrations in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol*, 1991, 11, 313–318.
50. Linnet K., Olesen O.V.: Citalopram and desmethylcitalopram for psychiatric patients. *Ugeskr-Laeger*, 1996, 158, 4920–4923.
51. Maoz E., Grossman E., Thaler M., Rosenthal T.: Carbamazepine neurotoxic reaction after administration of diltiazem. *Arch Intern Med.*, 1992, 152, 2503–2504.
52. May T., Rambeck B., : Serum concentrations of valproic acid: influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit*, 1985, 7, 387–390.
53. McKee P.J., Blacklaw J., Butler E. Gillham R.A., Brodie M.J.: Variability and clinical relevance of the interaction between sodium valproate and carbamazepine in epileptic patients. *Epilepsy Res.*, 1992, 11, 193–198.
54. McKee P.J., Blacklaw J., Forrest G., Gillham R.A., Walker R.A., Connelly D., Brodie M.J.: A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol*, 1994, 37, 27–32.
55. McKee R.J.W., Larkin J.G., Brodie M.J.: Acute psychosis with carbamazepine and sodium valproate. *Lancet*, 1989, 167.
56. Metz D.C., Getz H.D.: Helicobacter pylori gastritis therapy with omeprazole and clarithromycin increases serum carbamazepine levels. *Dig Dis Sci*, 1995, 40, 912–915.
57. Miller L.G.: Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*, 1989, 17, 90–108.
58. Mosquet B., Starace J., Madelaine S., Simon J.Y., Lacotte J., Moulin M.: Chorea-athetosis syndrome under the effect of carbamazepine and viloxazine. Consequence of drug interaction? (letter). *Therapie*, 1994, 49, 513–514.
59. Navishy S., Hathaway N., Turner P.: Interactions of anticonvulsant drugs with mianserin and nomifensine. *Lancet* 1981, 871.
60. Nelson J.C.: Combined treatment strategies in psychiatry. *J Clin Psychiatry*, 1993, 54 (suppl. 9), 42–49.
61. O'Connor N.K., Fris J.: Clarithromycin-carbamazepine interaction in a clinical setting. *J Am Board Fam Pract.*, 1994, 7, 489–492.
62. Orme M., Back D.J.: Oral contraceptive steroids-pharmacological issues of interest to the prescribing physician. *Adv Contracept*, 1991, 7, 325–331.
63. Pearson H.J.: Interaction of fluoxetine with carbamazepine. *J Clin Psychiatr*, 1990, 51, 126.
64. Physicians' Desk Reference, 1998.
65. Pisani F., Fazio A., Artesi A., Russo M., Trio R., Oteri G., Perucca E., Di-Perri R.: Elevation of plasma phenytoin by vilaxazine in epileptic patients: a clinically significant drug interaction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55, 126–127.
66. Pisani F., Fazio A., Oteri G., Artesi C., Xiao B., Perucca E., Di-Perri R.: Effects of the antidepressants drug viloxazine on oxcarbamazepine and its hydroxylated metabolites in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.*, 1994, 90, 130–132.
67. Pisani F., Fazio A., Oteri G., Perrucca E., Russo M., Trio R., Pisani B., Di Perri R.: Carbamazepine-viloxazine interaction in patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986, 49, 1142–1145.
68. Pisani F., Fazio A., Oteri G.: Elevation of plasma carbamazepine and carbamazepine 10, 11-epoxide levels by viloxazine in epileptic patients. *Acta Pharmacol* 1986, 59 (suppl. 5), 109.
69. Preskorn S.H., Burke M.J., Fast G.A.: Therapeutic drug monitoring: principles and practice. *Psychiatr Clin North Am* 1993, 16, 611–645.
70. Pużyński S.: Interakcje selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5HT, SSRI). *Farmakoter. Psychiat. Neurol.*, 1999, 2, ...
71. Radulovic L.L., Erdman G.R.: Lack of interaction of gabapentin with carbamazepine or valproate. *Epilepsia.*, 1994, 35, 155–161.
72. Raitasuo V., Lehtovarra R., Huttunen M.O.: Carbamazepine and plasma levels of clozapine. *Am J Psychiatry*, 1993, 150, 169.

73. Reunanen M.I., Luoma P., Myllyla V.V., Hokkanen M.: Low serum valproic acid concentration in epileptic patients on combination therapy. *Curr Ther Res*, 1980, 28, 455-462.
74. Richens A., Navisly S., Trimble M.: Antidepressant drugs, convulsants and epilepsy. *Br J Clin Pharmacol*. 1983, 15, 295-298.
75. Rittmannsberger H.: Asterixis induced by psychotropic drug treatment. *Clin Neuropharmacol*. 1996, 19, 349-355.
76. Saudyk R.: Carbamazepine and metoclopramide interaction: possible neurotoxicity, *Br Med. J*, 1984, 288, 830.
77. Sennoune S., Iliadis A., Bonneton J, Barra Y., Genton P., Mesdjian E.: Steady state pharmacokinetics of carbamazepine-phenobarbital interaction in patients with epilepsy. *Biopharm Drug Dispos*, 1996, 17, 155-164.
78. Spina E., Avenoso A., Campo G.M., Caputi A.P., Perucca E.: The effect of carbamazepine on the 2-hydroxylation of desipramine. *Psychopharmacology-Berl*, 1995, 117, 413-416.
79. Spina E., Avenoso A., Pollicino A.M., Caputi A.P., Fazio A., Pisani F.: Carbamazepine coadministration with fluoxetine or fluvoxamine. *Ther Drug Monit*, 1993, 15, 247-250.
80. Spina E., Pisani F., Perucca E.: Clinically pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1996, 3, 198-214.
81. Sproule B.A., Naranjo C.A., Brenner K.E., Hassan P.C.: Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. *Clin Pharmacokinet* 1997, 33, 454-471.
82. Stockley I.H.: Drug interactions. A source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management. Third edition., 1994, Blackwell Science.
83. Svinarov D.A., Pippenger C.E.: Valproic interaction: is valproic acid a selective inhibitor of epoxide hydroxylase? *Ther Drug Monit*, 1995, 17, 217-220.
84. Święcicki Ł.: Interakcje pochodnych kwasu walproinowego. *Farmakoter. Psychiat. Neurol.*, 1999, 2, 205-219.
85. Święcicki Ł.: Interakcje trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, *Farmakoter. Psychiat. Neurol.*, 1999, 2, 34-73.
86. Taylor D.: Pharmacokinetic interactions involving clozapine. *Br J Psychiatry*, 1997, 171, 109-112.
87. Tiihonen J., Vartiainen H., Hakola.: Carbamazepine-induced changes in plasma levels of neuroleptics. *Pharmacopsychiatry*, 1995, 28, 26-28
88. Touw D.J., Gernaat H.B., van der Woude J.: Parkinsonism following addition of fluoxetine to the treatment with neuroleptics or carbamazepine. *Ned Tijdschr Geneesk*, 1992, 136, 332-334.
89. Vaz J., Kulkarni C., David J., Joseph T.: Influence of caffeine on pharmacokinetic profile of sodium valproate and carbamazepine in normal human volunteers. *Indian J Exp Biol*, 1998, 36, 112-114.
90. Von Wegerer J., Hesslinger B., Berger M., Walden J.: A calcium antagonistic effect of the new antiepileptic drug lamotrigine. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1997, 7, 77-81.
91. Warner T., Patsalos P.N., Prevett M., Elyns A.A., Duncan J.S.: Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: a pharmacokinetic interaction. *Epilepsia*, 1991, 32 (suppl. 1), 95.
92. Wells-P.S., Holbrook A.M., Crowther N.R., Hirsh J.: Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med.*, 1994, 121, 676-683.
93. Yerevanian B.I., Hodgman C.H.: A haloperidol-carbamazepine interaction in a patient with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 1985, 142, 785-786.
94. Yukawa E., Aoyama T.: Detection of carbamazepine drug interaction by multiple peak approach screening using routine clinical pharmacokinetic data. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36, 752-759.
95. Zarate C.A., Tohen M., Baraibar G.: Combined valproate and electroconvulsive therapy. *Ann Clin Psychiatry*. 1997, 9, 19-25.