

# UPORABA PSIHOTROPNIH ZDRAVIL PRI BOLNIKIHZ INTERNISTIČNIMI BOLENJI

***Mojca Z. Dernovšek, Rok Tavčar***

## UVOD

Zaradi velike razširjenosti nekaterih internističnih in psihiatričnih motenj v populaciji se v praksi pogosto srečamo z bolnikom, ki ima poleg internističnega obolenja tudi duševne motnje, ki zahtevajo zdravljenje s psihotropnimi zdravili (1,2). Na primer: bolezni srca in ožilja so glavni vzrok umrljivosti v večini razvitih držav, po drugi strani pa je depresija ena od najpogostejših duševnih motenj. Ugotovili so večjo obolevnost in umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja pri bolnikih z depresijo (3), kar pripisujejo aktivaciji krvnih ploščic (4) ali zmanjšani spremenljivosti hitrosti srčnega utripa (5). Še vedno pa ni zanesljivo ugotovljeno, ali zdravljenje depresije po prebolelem srčnem infarktu izboljša preživetje bolnikov (6).

Do sočasnega pojavljanja telesne in duševne motnje lahko pride na različne načine:

- na že prej obstoječo telesno motnjo se je nacepila še duševna (primer: depresija po srčnem infarktu (7));
- duševno motnjo so sprožila, če že ne povzročila, zdravila, predpisana za zdravljenje telesne motnje (primer: motnje čustvovanja ali delirantno stanje ob visokih odmerkih glukokortikoidov);
- ob že prej obstoječi duševni motnji se pojavi še internistično obolenje;
- psihotropna zdravila lahko okvarjajo nekatere telesne dejavnosti in poslabšajo telesno motnjo (primer: kardiotoksičnost tricikličnih antidepressivov, elektrolitske motnje ob karbamazepinu).

Pred predpisovanjem psihotropnih zdravil je pomembno poznati njihove možne neželene učinke (8), ki lahko pomembno vplivajo na izbor posameznega zdravila (9), lahko pa že sami po sebi predstavljajo urgentno stanje (10).

Vedno je potrebno upoštevati tudi možnost medsebojnega součinkovanja zdravil za telesne in duševne motnje, o čemer obstaja obsežna literatura tudi v slovenščini (11).

V nadaljevanju je navedenih nekaj priporočil za zdravljenje duševnih motenj pri nekaterih izbranih internističnih obolenjih.

## **BOLEZNI SRCA IN OŽILJA**

### **Splošna načela (12):**

- nujna je dobra anamneza in status ter ustrezne preiskave;
- izogibati se je potrebno hkratnemu predpisovanju več zdravil (polipragmaziji);
- ne uporabljamo psihotropnih zdravil, ki vplivajo na hitrost srčnega utripa ali elektrolitsko ravnovesje;
- tveganje za zaplete je še posebno veliko pri starejših bolnikih;
- nekatera zdravila so izrecno kontraindicirana in se ne smejo uporabljati pri boleznih srca (pimozid, sertindol);
- benzodiazepini so varni, vendar lahko vplivajo na dihanje, zato jih ne uporabljamo pri hudih pljučnih okvarah, ki so pogostejše pri boleznih srca. Iz istega razloga tudi ne uporabljamo klometiazola;
- odmerkov ne smemo prehitro večati.

### **Srčni infarkt (13)**

Po možnosti se prva dva meseca po infarktu izogibamo uporabi kateregakoli antidepresiva. Če pa antidepresiv že predpišemo, je priporočljivo izbrati zdravilo iz skupine specifičnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) (14,15). Vendar tudi v tej skupini ni najbolj priporočljiva uporaba fluvoksamina (16) in citaloprama, ki naj bi imela nekoliko višjo kardiotsi-čnost ob zastrupitvah (ne pa tudi v običajnih odmerkih (17)). Nekatera poročila kardiotsi-čnost ob izredno visokih odmerkih pripisujejo tudi venlafaksinu in paroksetinu (18). Na vsak način se je potrebno izogibati uporabi tricikličnih antidepresivov (19). Kot sedativni antidepresiv se priporočata trazodon in nefazodon, vendar pri obeh obstaja možnost znižanja krvnega tlaka.

Pri antipsihotikih se je potrebno izogibati uporabi visokih odmerkov. Poleg ortostatske hipotenzije in tahikardije ima večina antipsihotikov tudi neposredno zaviralno delovanje na srčno mišico, kar pride še posebej do izraza pri okvarjenem miokardu. Na splošno velja, da fenotiazini pogosteje znižujejo krvi tlak kot butirofenoni. Ne smemo uporabljati pimozida. Klozapin

je v prvem letu po srčnem infarktu potrebno uvajati zelo počasi. Olanzapin je varnejši, ker le redko znižuje krvni tlak. V literaturi je precej podatkov o sočasnem učinkovanju antipsihotika perazina in antidepresivov. Šlo naj bi za lokalno kopičenje obeh zdravil v lizosomih v srcu, kar poveča toksičnost (20).

### ***Popuščanje srca***

Pri kronični srčni odpovedi se izogibamo uporabi zdravil, ki vplivajo na delovanje srca (na primer beta blokatorji). Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki znižujejo krvni tlak (klozapin, risperidon, triciklični antidepresivi, nefazodon, trazodon). Prav tako je potrebna previdnost pri zdravilih, ki povzročajo nabiranje tekočine v telesu (npr. karbamazepin).

Pri akutni odpovedi je izbor zdravila odvisen od vzroka srčne odpovedi. Hipotenzivno delovanje antipsihotikov je lahko celo koristno v primeru hipertenzivne odpovedi z velikim minutnim volumnom. V primeru nestabilnega delovanja srca je do stabilizacije priporočljivo ukiniti vsa kardiotskična psihotropna zdravila. Litij je načelno pri srčno odpovedi relativno kontraindiciran (enako tudi pri bolezni sinusnega vozla). Če ga že uporabljamo, je potrebna posebna previdnost pri sočasnem predpisovanju litija in diuretikov. Disulfiram je kontraindiciran zaradi možnosti srčnega zastoja med antabusno reakcijo.

### ***Angina pectoris***

Ne uporabljamo zdravil, ki znižujejo krvni tlak (fenotiazini, klozapin, risperidon), ker lahko zaradi refleksne tahikardije poslabšajo stanje. Večina antidepresivov je varnih, izogibati pa se je potrebno tricikličnim antidepresivom, nefazodonu in trazodonu. Opisano je poslabšanje stenokardij po rivastigminu, enaka možnost pa obstaja tudi pri drugih inhibitorjih acetilholinesteraze.

### ***Povišan krvni tlak***

Medsebojno součinkovanje psihotropnih zdravil in antihipertenzivov je lahko koristno ali zelo nevarno. Potrebno je skrbno spremljanje stanja pri zdravilih, ki povzročajo ortostatsko hipotenzijo. Izbor zdravila mora upoštevati tudi trajanje hipertenzije in stanje miokarda. Opisani so refleksni hipertenzivni presorski odgovori pri začetku zdravljenja z nizkimi odmerki tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov. Redko se pri klozapinu in visokih odmerkih venlafaksina lahko pojavi povišanje krvnega tlaka. Disulfiram je kontraindiciran.

### ***Motnje srčnega ritma***

Številna psihotropna zdravila lahko podaljšajo QTc interval, kar lahko povzroči smrtno nevarne motnje srčnega ritma (večinoma tipa torsade de pointes), zato je pri bolnikih, ki imajo v anamnezi motnje ritma, potrebna

posebna previdnost pri izboru zdravila (21). Mehanizem toksičnosti zdravil naj bi bil vpliv na ionske kanalčke za natrij/kalij (22) ali kalcij (23). Med antidepressivi imajo prednost zdravila iz skupine SSRI, čeprav nekateri izmed njih lahko (predvsem v modelih na živalih) vplivajo na srčni ritem (24,25). Reboksetin lahko poveča srčno frekvenco. Tricikličnih antidepressivov ne smemo uporabljati pri motnjah ritma. Od antipsihotikov priporočajo zlasti sulpirid in olanzapin, pa tudi risperidon in kvetiapin, izogibati pa se je potrebno fenotiazinom (tioridazinu (26)), butirofenonom (27) in še posebej pimozidu (28), medtem ko je sertindol izrecno kontraindiciran. Klozapin sicer lahko vpliva na srčni ritem, vendar gre navadno le za benigne spremembe, ki ne zahtevajo nobenega ukrepanja (29). Antiholinergični antiparkinsoniki lahko povzročijo zvišanje srčne frekvence. Med stabilizatorji razpoloženja sta kontraindicirana karbamazepin in litij, lahko pa se uporabljajo valproat, lamotrigin in gabapentin. Relativno kontraindiciran je tudi donepezil, ki zaradi holinergičnega delovanja lahko povzroči upočasnitev srčnega ritma.

## BOLEZNI JETER

Obstaja zelo malo raziskav o uporabi psihotropnih zdravil pri bolnikih z okvarami delovanja jeter. Večina zdravil (razen amisulprida, sulpirida, litija in gabapentina) se intenzivno presnavlja v jetrih.

### **Splošna načela (12, 30, 31):**

Stopnja jetrne okvare, ne pa njena etiologija, pomembno določa motnjo presnove zdravil. Zato se možnost toksičnosti zdravil povečuje z zmanjševanjem delovanja jeter. Ob fulminantni jetrni odpovedi je pri uporabi psihotropnih zdravil potrebna velika previdnost, ob holestazi pa navadno ni povečane toksičnosti zdravil.

Testi delovanja jeter niso kvantitativni in ne odražajo vedno stopnje okvare delovanja jeter. Zato večinoma ni moč vnaprej napovedati spremembe presnove zdravil zaradi bolezni jeter. Vendar na splošno velja, da je ob bolj abnormnih izvidih jetrnih testov delovanje jeter bolj okvarjeno, zato tedaj uporabljamo ustrezno nižje začetne odmerke zdravil.

Ob portosistemskem obvodu je povečana sistemska razpoložljivost zdravil, zato zlasti zdravila z visokim (nad 50 %) očistkom prvega prehoda skozi jetra (imipramin, amitriptilin, doksepin, haloperidol) predpisujemo v nižjih odmerkih.

Zdravila, ki se močno vežejo na plazemske beljakovine, imajo pri boleznih jeter lahko zelo povišano koncentracijo proste spojine, česar pa ne zaznamo

z običajnimi meritvami celotne plazemske koncentracije. Takšna zdravila so zlasti triciklični antidepresivi, SSRI (razen citaloprama), nefazodon, reboksetin, trazodon, antipsihotiki (razen amisulprida in sulpirida).

Zdravila z močnim sedativnim učinkom in tista, ki povzročajo zaprtje, lahko sprožijo ali razkrijejo hepatično encefalopatijo. Po raziskavah namreč kar polovica bolnikov s cirozo na nevropsiholoških testih kaže znake subklinične encefalopatije, čeprav nimajo klinično očitnih simptomov.

Fenotiazini (zlasti klorpromazin) in ireverzibilni inhibitorji monoamino-oksidge so lahko hepatotoksični in jih zato ne uporabljamo(32).

Celo zmerno izražene bolezni jeter lahko poslabšajo tudi delovanje ledvic, kar je potrebno upoštevati pri izboru in odmerjanju zdravil.

Začetni odmerki, hitrost povečevanja in končni odmerek morajo biti nižji kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

### ***Antidepresivi (19)***

Verjetno je najvarnejša uporaba imipramina, medtem ko je lofepramin kontraindiciran, najbolje pa se je izogibati zelo sedativnemu amitriptilinu. Za novejšie antidepresive iz skupine SSRI ni na voljo dovolj podatkov, čeprav jim nekateri dajejo prednost pred tricikličnimi. Za fluoksetin (33), paroksetin, sertralin, moklobemid in nefazodon so bile objavljene klinične študije, ki so pokazale podaljšanje razpolovnega časa in so bili zato potrebni približno za polovico nižji odmerki. Za sertralin proizvajalec v navodilu v Veliki Britaniji navaja, da je pri okvarah jeter kontraindiciran. Citalopram naj bi se po priporočilu proizvajalca uporabljal le v nižjih odmerkih. Podobno velja tudi za mirtazapin in reboksetin. Pri srednje hudi okvari jeter naj bi se odmerek venlafaksina znižal za polovico, za hudo okvaro pa ni na voljo dovolj podatkov.

### ***Antipsihotiki***

Haloperidol se večinoma smatra za zdravilo prve izbire pri bolnikih z okvarami jeter, kar velja tudi v primeru okvare jeter, ki so jo povzročila zdravila. Primerno zdravilo je tudi sulpirid, saj se ga le 5 % presnavlja v jetrih, vendar obstajajo tudi izjemno redki opisani primeri okvare jeter. Kot varni zdravili veljata tudi flupentiksol in cuklopentiksol, teoretično je primeren tudi amisulprid, ki se praktično ne presnavlja v jetrih, vendar je zaenkrat na voljo še premalo podatkov in kliničnih izkušenj, da bi ga lahko priporočali brez omejitev. Klozapin naj bi uporabljali le v nižjih odmerkih, svetujejo tudi merjenje plazemske koncentracije, ki naj bi znašala okoli 350 mg/l. Hkrati ne gre pozabiti, da so v literaturi opisani tudi primeri toksičnega hepatitisa po klozapinu (34). Pri olanzapinu obstajajo ugodne izkušnje z uporabo dnevnega odmerka 7,5 mg, vendar so opazovali tudi redke primere povišanja serumske

aktivnosti transaminaz, kar lahko zaplete spremljanje bolnika (35). Risperidon(36), kvetiapin in zotepin naj bi uporabljali v nižjih odmerkih, sertindol pa je kontraindiciran (37). Pri ziprasidonu naj ne bi bilo potrebno zmanjšanje odmerka (38).

### **Stabilizatorji razpoloženja**

Valproat in karbamazepin (39) povezujejo z možnostjo okvare jeter, zato sta kontraindicirana. Podobno velja tudi za lamotrigin, medtem ko sta zdravili izbora pri jetrni okvari litij in verjetno tudi gabapentin.

### **Anksiolitiki**

Priporočajo zlasti uporabo nižjih odmerkov benzodiazepinov s kratko razpolovno dobo (npr. lorazepam in oksazepam). Klometiazol naj bi uporabljali le v tretjini običajnega odmerka. Na splošno se je potrebno izogibati močno sedativnih zdravil, ker lahko povzročijo hepatično encefalopatijo in komo.

V praksi se postavlja vprašanje uporabe naltreksona pri zdravljenju sindroma odvisnosti od alkohola. Dosedanje izkušnje kažejo, da je naltrekson varen tudi pri bolnikih z alkoholno okvaro jeter (40).

## **LEDVIČNA ODPOVED**

### **Splošna načela (12, 30, 41):**

O stopnji okvare ledvic se lahko orientiramo po plazemski koncentraciji kreatinina ter njegovem ledvičnem očistku. Ob tem velja upoštevati, da se delovanje ledvic na splošno slabša s starostjo, tako da lahko ugotovimo nižji očistek kreatinina ob njegovi normalni plazemski koncentraciji.

Vsi antidepresivi in antipsihotiki (razen sulpirida in amisulprida) se presnavljajo v jetrih in se le malenkostno izločajo nespremenjeni skozi ledvice, vendar imajo lahko aktivne presnovke, ki pa se izločajo z urinom.

Vsa zdravila uvedemo v nižjem odmerku, jih predpisujemo v deljenih odmerkih in po možnosti spremljamo njihovo plazemsko koncentracijo.

Pri bolnikih z okvaro ledvic se pogosteje pojavijo stranski učinki psihotropnih zdravil, zlasti posturalna hipotenzija, zmedenost (delirij) ali pretirana sedacija.

Zdravila z močnim antiholinergičnim učinkom lahko povzročajo zastoj urina, kar moti merjenje diureze. To še zlasti velja za klorpromazin in tioridazin ter amitriptilin in imipramin.

Zelo malo je podatkov, ali se psihotropna zdravila odstranjujejo z dializo. Ker so ta zdravila večinoma dobro topna v maščobah, imajo veliko porazdelitveno prostornino in se močno vežejo na beljakovine plazme. Zato večinoma ni pričakovati velike dializabilnosti.

Obstajajo podatki, da antipsihotiki in litij lahko zmanjšajo koncentracijsko sposobnost ledvic (42).

### ***Antidepresivi (19)***

Presnovki tricikličnih antidepresivov se izločajo z urinom in se zato ob kopičenju lahko pojavijo stranski učinki (hipotenzija, sedacija, antiholinergični učinki). Ob okvari ledvic so zato potrebni nižji odmerki vseh tricikličnih antidepresivov. Lofepramin se v 50 % nespremenjen izloča skozi ledvice, zato se ga je najbolje izogibati. Pri citalopramu, ki se le v 13 % izloča nespremenjen, je pri zmerni okvari potrebno znižati odmerek, za hude okvare delovanja ledvic pa ni na voljo podatkov. Podobno velja za fluoksetin (33), ki pa je po navodilu proizvajalca kontraindiciran pri hudi ledvični okvari. Priporočajo tudi nižje odmerke fluvoksamina, paroksetina (43), sertralina, mirtazapina, reboksetina, venlafaksina in nefazodona. Za moklobemid po navodilu proizvajalca znižanje odmerka pri ledvični okvari ni potrebno, saj se le v 1-6 % izloča z urinom.

### ***Antipsihotiki***

Klorpromazin ima mnogo aktivnih presnovkov, ki se le počasi izločajo z urinom, zato se ga je zaradi možnosti kopičenja v telesu (44) najbolje izogibati. Enako velja za tioridazin (možnost pigmentne retinopatije, hipotenzija, antiholinergični učinki). Za flupentiksol in cuklopentiksol ter verjetno tudi za haloperidol pa znižanje odmerka ni potrebno. Amisulprid se večinoma izloča prav skozi ledvice, zato je potrebno ob ledvični okvari njegov odmerek znižati na tretjino. Podobno velja tudi za sulpirid (shema proizvajalca). Klopazin je pri hudi ledvični okvari kontraindiciran, pri zmerni okvari pa se uvede v dnevni odmerku 12,5 mg in nato zelo počasi povečuje. Čeprav se farmakokinetika olanzapina ni bistveno spremenila pri zmernih ledvičnih okvarah, vseeno priporočajo uvajanje v dnevni odmerku 5 mg, ki ga postopno povečujemo. Nižje začetne odmerke priporočajo tudi pri risperidonu (36), kvetiapinu in zotepinu, medtem ko je potrebna izjemna previdnost pri predpisovanju sertindola (37).

### ***Stabilizatorji razpoloženja***

Litij je po navodilu proizvajalca pri ledvični odpovedi kontraindiciran. Karbamazepin se ne izloča z urinom, zato znižanje odmerka večinoma ni

potrebno. Podobno velja za valproat, kjer pa svetujejo pogostejše kontrole plazemske koncentracije prostega valproata (zaradi znižanja vezave na plazemske beljakovine). Odmerek gabapentina je potrebno pri ledvični okvari zmanjšati po shemi proizvajalca. Za lamotrigin se priporoča previdnost zaradi možnosti kopičenja aktivnega presnovka.

Na splošno velja, da sta pri okvari delovanja ledvic zdravili izbora karbamazepin in valproat, nato pa lamotrigin in gabapentin (manj dokazov o učinkovitosti).

Benzodiazepini se lahko kopičijo, kar je potrebno upoštevati pri odmerjanju.

## ZAKLJUČEK

Obstaja vrsta internističnih obolenj, pri katerih moramo prilagoditi načrtovano zdravljenje s psihotropnimi zdravili. Podatki, po katerih se lahko pri tem orientiramo, so na voljo v navodilih za predpisovanje, dokumentaciji proizvajalca zdravila, različnih publikacijah (priročnikih, učbenikih) in v zadnjem času tudi na medmrežju. Pri predpisovanju se ne gre zatekati v skrajnost in bolniku s telesno boleznijo odtegniti psihotropna zdravila, ki jih potrebuje, ampak moramo upoštevati naravo obolenja in sočasno predpisana zdravila. Koristno je lahko tudi posvetovanje s kliničnim farmakologom, ki pa jih je v Sloveniji zaenkrat še zelo malo.

## LITERATURA

1. Masand PS, Tesar GE. Use of stimulants in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 515-47.
2. Boyer W, Chernow B, Lake CR. Psychopharmacology in the intensive care unit. *Psychiatr Clin North Am* 1984; 7: 901-7.
3. Roose SP, Spatz E. Treatment of depression in patients with heart disease. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 20): 34-7.
4. O'connor CM, Gurbel PA, Serebruany VL. Depression and ischemic heart disease. *Am Heart J* 2000; 140 (Suppl 4): 63-9.
5. Stein PK, Carney RM, Freedland KE et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000; 48: 493-500.



6. Carney RM, Freedland KE, Veith RC, Jaffe AS. Can treating depression reduce mortality after an acute myocardial infarction? *Psychosom Med* 1999; 61: 666-75.
7. Zaletel J. Internistična stanja z akutno psihiatrično simptomatiko. In: Romih J, Žmitek A (eds.) *Urgentna stanja v psihiatriji*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica, 1998: 184-95.
8. Patten SB, Love EJ. Neuropsychiatric adverse drug reactions: passive reports to health and welfare. Canada's adverse drug reaction database (1965-present). *Int J Psychiatry Med* 1994; 24: 45-62.
9. Saravay SM. Psychiatric interventions in the medically ill: outcome and effectiveness research. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19, 467-80.
10. Tavčar R, Dernovšek MZ. Stranski učinki psihotropnih zdravil kot urgentno stanje. In: Romih J, Žmitek A (eds.) *Urgentna stanja v psihiatriji*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica, 1998: 162-75.
11. Pečar M. Interakcije nevroleptikov z drugimi učinkovinami. In: Romih J, Žmitek A (eds.) *Nevroleptično zdravljenje*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica, 1995: 64-73.
12. Taylor D, McConnell H, McConnell D, Abel K, Kerwin R. The Bethlem & Maudsley NHS Trust 1999 prescribing guidelines. London: Martin Dunitz, 1999: 88-100.
13. Hale AS. New antidepressants: use in high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (Suppl. 8): 6I-70.
14. Reynolds CF. Treatment of depression in special populations. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl. 9): 45-53.
15. Roose SP. Considerations for the use of antidepressants in patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2000; 140 (Suppl 4): 84-8.
16. Garnier R, Azoyan P, Chataigner D, Taboulet P, Dellattre D, Efthymiou ML. Acute fluvoxamine poisoning. *J Int Med Res* 1993; 21: 197-208.
17. Rasmussen SL, Overo KF, Tanghoj P. Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 407-15.
18. Partridge SJ, MacIver DH, Solanki T. A depressed myocardium. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 453-5.
19. Stoudemire A. New antidepressant drugs and the treatment of depression in the medically ill patient. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 495-514.
20. Daniel WA, Wojcikowski J. Lysosomal trapping as an important mechanism involved in the cellular distribution of perazine and in pharmacokinetic interaction with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 483-91.

21. De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 1-18.
22. Jo SH, Youm JB, Lee CO, Earm YE, Ho WK. Blockade of the HERG human cardiac K(+) channel by the antidepressant drug amitriptyline. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1474-80.
23. Park KS, Kong ID, Park KC, Lee JW. Fluoxetine inhibits L-type Ca<sup>2+</sup> and transient outward K<sup>+</sup> currents in rat ventricular myocytes. *Yonsei Med J* 1999; 40: 144-51.
24. Pacher P, Magyar J, Sziligetzi P et al. Electrophysiological effects of fluoxetine in mammalian cardiac tissues. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000; 361: 67-73.
25. Pacher P, Bagó Z, Lako-Futo Z, Ungvari Z, Nanasi PP, Kecskemeti V. Cardiac electrophysiological effects of citalopram in guinea pig papillary muscle comparison with clomipramine. *Gen Pharmacol* 2000; 34: 17-23.
26. Drolet B, Vincent F, Rail J et al. Thioridazine lengthens repolarization of cardiac ventricular myocytes by blocking the delayed rectifier potassium current. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 1261-8.
27. Lawrence KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 531-7.
28. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 154-60.
29. Kang UG, Kwon JS, Ahn YM et al. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 441-6.
30. Schrier RW, Gambertoglio JG (eds). *Handbook of drug therapy in liver and kidney disease*. Boston: Little, Brown and Co., 1991.
31. Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 370-91.
32. Davis M. Hepatotoxicity of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6: 97-103.
33. Bergstrom RF, Beasley Jr CM, Levy NB et al. The effects of renal and hepatic disease on the pharmacokinetics, renal tolerance, and risk-benefit profile of fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 261-6.
34. Hummer M, Kurz M, Kurthaler I, Oberbauer H, Miller C, Fleischhacker WW. Hepatotoxicity of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 314-7.
35. Conley RR, Meltzer HY. Adverse events related to olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 8): 26-30.

36. Snoeck E, Van Peer A, Sack M. et al. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology* 1995; 122: 223-9.
37. Caccia S. Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 393-414.
38. Everson G, Lasseter KC, Anderson KE et al. The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with normal and impaired hepatic function. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49 (Suppl 1): 21S-26S.
39. Dernovšek MZ, Tavčar R, Darovec J. Uporaba karbamazepina v psihiatriji. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 29-32.
40. Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The Naltrexone Usage Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1130-5.
41. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA et al. Drug prescribing in renal failure. 2nd Ed. Philadelphia: American College of Physicians, 1991.
42. Aberg-Wistedt A, Elwin CE, Noree LO, Wistedt B. Lithium and renal function in relation to concomitant therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1988; 3: 277-86.
43. Doyle GD, Laher M, Kelly JG et al. The pharmacokinetics of paroxetine in renal impairment. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 89-90.
44. Dorson PG, Crismon ML. Chlorpromazine accumulation and sudden death in a patient with renal insufficiency. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 776-8.