

# MEDSEBOJNO DELOVANJE ANTIDEPRESIVOV IN DRUGIH UČINKOVIN

**Milka Pečar**

## UVOD

V zadnjih letih se je povečalo število registriranih zdravil, med njimi tudi antidepresivov. S tem se je povečala možnost, da pride do njihovega medsebojnega delovanja pri bolnikih, ki sočasno jemljejo dve ali več zdravil. Interakcije zdravil niso deležne tolike pozornosti kot drugi podatki o zdravilu. Zares klinično nevarne interakcije so redke. Poleg tega mnoge postanejo znane šele potem, ko je zdravilo že nekaj časa v uporabi.

Interakcije lahko predvidimo na osnovi podatkov iz farmakoloških in in vitro študij. Opravljene so tudi študije o možnosti interakcij pri zdravih prostovoljcih, kasneje pa se pojavljajo posamezni opisi iz klinične prakse v literaturi. Teoretično lahko pri novem zdravilu napovemo interakcije z zdravili, ki so že v uporabi, vendar to še ne pomeni, da bo do interakcije tudi dejansko v klinični praksi prišlo. Razlogi za to so še bolj kompleksni kot sami mehanizmi interakcij. V veliki meri je to odvisno od bolnika, od tega, kakšna je njegova sposobnost sprejemanja, presnavljanja in izločanja zdravila, kako kompenzira stranske učinke oziroma posledice interakcij s svojimi homeostatskimi mehanizmi.

Spremenjeno farmakokinetično ali farmakodinamično obnašanje zdravila kot posledica vpliva drugega zdravila postane klinično očitno šele, ko te spremembe dosežejo prag, kjer se spremeni učinkovitost ali toksičnost zdravila. Zdravnik vidi le vrh ledene gore interakcij. Določene spremembe, kot npr. plazemske koncentracije, lahko merimo, te spremembe pa niso vedno tako velike, da bi spremenile klinični učinek.

Vse interakcije niso škodljive, kombinacija nekaterih zdravil je celo zaželena za doseganje boljšega terapevtičnega učinka.

MILKA PEČAR, mag.farm.  
Krka,  
Dunajska 65  
1000 Ljubljana

Antidepresive bolniki pogosto jemljejo sočasno z drugimi zdravili. V prispevku prikazujemo najpomembnejše opisane interakcije antidepresivov.

**Okrajšave :**

AD - antidepresivi

TCA - triciklični antidepresivi

SSRI - selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina  
(selective serotonin reuptake inhibitors)

## MEHANIZMI INTERAKCIJ

Zdravilo, ki spremeni delovanje: precipitirajoče zdravilo

Zdravilo, katerega delovanje je spremenjeno: substrat

- **farmakokinetične interakcije:** precipitirajoče zdravilo vpliva na absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje substrata. Odvisno od pomena koncentracije substrata za terapevtske in toksične učinke lahko takšna interakcija spremeni delovanje zdravila ali povzroči stranske učinke.

- **farmakodinamične interakcije:** precipitirajoče zdravilo nima učinka na substrat, temveč obe zdravili delujeta na določen organski sistem; kombinacija torej povzroča drugačen učinek kot vsako posamezno zdravilo.

### Za antidepresive pomembni mehanizmi interakcij

- Izpodrivanje s proteinov plazme. Posledica je porast proste koncentracije izpodrinjenega zdravila. Te interakcije so kratkotrajne, ker se hitro vzpostavi novo ravnotežje. TCA so močno vezani za albumine, SSRI pa za  $\alpha$ -1 acid glikoproteine. Tovrstne interakcije so večji problem pri TCA.

- Aditivno sedativno, antiholinergično in hipotenzivno delovanje z zdravili s podobnim delovanjem.

- Metabolične interakcije preko P 450 encimskega sistema.

## Antidepresivi in inhibicija jetrnih encimov

Različni antidepresivi, nevroleptiki, beta blokatorji, opiat, antiaritmiki in druga zdravila se presnavljajo preko jeter. Spremembe v aktivnosti jetrnih encimov lahko vplivajo na presnovo in s tem na plazemske koncentracije zdravila.

Mnogo antidepresivov se presnavlja preko izoencimskega sistema citokrom P 450. Sistem obsega več kot 30 proteinov, ki katalizirajo oksidativni metabolizem učinkovin. Vsako zdravilo, ki je substrat za določen izoencim, lahko deluje kot kompetitivni inhibitor metabolizma drugega zdravila, ki je substrat za isti encim. Nekatera zdravila pa so inhibitorji encimske aktivnosti, četudi njihov metabolizem ne poteka preko tega encima. Za metabolizem antidepresivov so posebno pomembni citokromi 1A2, 2C, 2D6 in 3A4. Amitriptilin, klomipramin in imipramin se demetilirajo preko 1A2 in 3A4 encima, 2D6 hidroksilira imipramin in amitriptilin. Specifični encimi, odgovorni za oksidacijo fluoksetina, sertralina, fluvoksamina in trazodona niso znani. Ta zdravila pa imajo veliko afiniteto za enega ali več P 450 izoencimov in vstopajo v interakcije zaradi kompetitivne encimske inhibicije.

Najpomembnejše podenote citokroma P 450 in najpomembnejša zdravila, ki vstopajo v interakcije z antidepresivi, so v tabeli 1.

**Tabela 1:** Antidepresivi in sistem citokrom P 450

1A2	2C9/19	2D6	3A4
Substrat	Substrat	Substrat	Substrat
kofein	diazepam	TCA	karbamazepin
fenacetin	TCA	fluoksetin	ciklosporin
TCA	(demetilacija)	antipsihotiki	eritromicin
(demetilacija)	tolbutamid	(tioridazin,	lidokain
teofilin	varfarin	perfenaz	TCA
varfarin	fenitoin	klozapin,	cisaprid
propranolol		risperidon,	terfenadin
		haloperidol)	astemizol
		blokatorji beta	triazolam
		(propranolol,	midazolam
		timolol,	alprazolam
		metoprolol)	
		kodein	
		propafenon	

1A2	2C9/19	2D6	3A4
<b>Inhibitor</b>	<b>Inhibitor</b>	<b>Inhibitor</b>	<b>Inhibitor</b>
fluvoksamin	fluoksetin fluvoksamin sertralin	flufenazin levomepromazin SSRI kinidin	ketokonazol fluoksetin fluvoksamin sertralin

**Citokrom 1A2:** to je glavni encim pri oksidativnem metabolizmu fenacetina, kofeina in teofilina. Fluvoksamin je močan inhibitor tega encima in lahko vstopa v interakcije s temi zdravili. Kontrolirati je potrebno koncentracije teofilina. Fluvoksamin je dvignil tudi serumske koncentracije haloperidola, ki se metabolizira preko tega encima in encima 2D6.

**Citokrom 2C:** vsebuje 2C9 in 2C10 podenote. 2C9 je odgovoren za demetilacijo diazepama in nekaterih tricikličnih AD, pa tudi varfarina, tolbutamida in fenitoina. Sertralin lahko inhibira metabolizem tolbutamida in diazepama. Fluvoksamin je inhibitor tega encima in zmanjšuje demetilacijo imipramina. Tudi fluoksetin je inhibitor 2C9 in poročali so o povečani koncentraciji fenitoina v kombinaciji.

**Citokrom 2D6:** to je najbolj raziskan encim sistema P 450 in je odgovoren za presnovo mnogih učinkovin, vključno nekaterih antipsihotikov, antidepresivov, blokatorjev beta, antiaritmikov (1C). Že 20 let so znane interakcije med antipsihotiki in TCA. Poročila govore, da lahko vsi predstavniki SSRI inhibirajo metabolizem TCA in povečajo njihove koncentracije. Interakcija je odvisna od doze. Je pa popolnoma nepredvidljiva. Sočasna uporaba obeh vrst antidepresivov ni priporočljiva.

**Citokrom 3A4:** ta posreduje demetilacijo TCA, triazolobenzodiazepinov, karbamazepina, terfenadina in drugih. SSRI lahko inhibirajo ta encim.

## **TCA in benzodiazepini**

Sočasno jemanje je pogosto in običajno brez problemov. Registrirana je bila celo fiksna kombinacija (amitriptilin in klordiazepoksid), ki je pri nekaterih ljudeh povzročila zaspanost, pozabljivost, nekoordinacijo. Sočasno jemanje amitriptilina in diazepama je povečalo negativen vpliv na psihomotoriko. Kombinacije drugih predstavnikov obeh skupin se obnašajo podobno.

Možno je aditivno depresorno delovanje na centralni živčni sistem in povečan antiholinergični učinek.

Sočasno jemanje TCA in benzodiazepinov ni kontraindicirano. Nekateri bolniki bodo bolj zaspani in nepazljivi, zlasti v prvih dneh in pri kombinaciji z bolj sedativnimi zdravili. Prilagodimo odmerke.

## **SSRI in benzodiazepini**

Fluoksetin in fluvoksamin povečujeta serumske koncentracije diazepama in alprazolama in sočasna uporaba lahko vpliva na poslabšanje psihomotoričnih sposobnosti.

To možnost moramo upoštevati in opozoriti bolnika. Prilagodimo odmerke.

---

AD+anksiolitiki+hipnotiki

---

TCA	↑	depresorno del. na CŽS
	↓	psihomotorika
	↑	antiholinergični učinek

---

SSRI	↑	konc. alprazolama
	↑	diazepama
	↓	psihomotorika

---

Na splošno varna kombinacija, opozoritev!

---

## **TCA in antipsihotiki**

Obe vrsti zdravil druga drugo zavirata metabolizem in serumske koncentracije se povečajo. Pri sočasnem dajanju bodimo pozorni na znake toksičnosti in spremenjenega terapevtičnega odgovora.

Serumske koncentracije TCA se ob sočasni uporabi s haloperidolom povečajo. Haloperidol zavira metabolizem TCA, povečane koncentracije lahko sprožijo krče. Sočasna uporaba je pogosta, stranski učinki pa niso opisani zelo pogosto.

Interakcije s flupentiksolom niso opisane. Fenotiazinski nevroleptiki in antiparkinsoniki zvečujejo nevarnost antiholinergičnih učinkov in možnost pojava ileusa.

## **Fluoksetin in antipsihotiki**

Fluoksetin zavira metabolizem antipsihotikov in lahko pride do ekstrapiramidnih simptomov. Zaradi dolge biološke razpolovne dobe lahko pride do interakcij še tedne po ukinitvi fluoksetina.

## **Trazodon in fenotiazini**

Kombinacija teh zdravil povzroči hipotenzijo.

---

AD+antipsihotiki

---

TCA                      fenotiazini → ↑ konc. obeh → tard.diskenezija  
                                 butirofenoni → ↑ konc. TCA → krči?

↑ ANTIHOLINERGIČNI UČINEK

SSRI → inhib. 2D6 sistema  
                                 posamezni primeri poslabšanja EPS

trazodon → hipotenzija

---

## Antidepresivi in antiparkinsoniki

Pri kombinaciji s TCA se lahko potencirajo antiholinergični učinki, po fluoksetinu pa so opisali pojav ekstrapiramidnih stranskih učinkov. V kombinaciji je bil tudi nevroleptik.

---

AD + antiparkinsoniki

---

TCA → ↑ antiholinergični učinek

---

SSRI                      fluoksetin → EPS

---

## TCA in drugi antidepresivi

Serumske koncentracije amitriptilina, klomipramina in imipramina se do dvakratno povečajo pri sočasnem jemanju fluoksetina. Lahko pride do toksičnosti TCA. Fluoksetin inhibira metabolizem TCA preko citokrom P 450 2D6 izoenzima. Interakcija je dokazana in klinično pomembna. Lahko nastopi še več dni ali tednov po ukinitvi fluoksetina. Potrebno je znižati odmerke TCA, nekateri priporočajo celo na četrtno, in opazovati bolnike, če se že odločimo za to kombinacijo.

Tudi fluvoksamin poveča koncentracije amitriptilina, klomipramina, imipramina in maprotilina z inhibicijo P 450 1A2, ki tudi sodeluje pri metabolizmu TCA. Priporočajo zmanjšanje odmerka TCA za tretjino in opazovanje bolnika oz. merjenje serumskih koncentracij.

Za sertralin še ni opisanih interakcij.

---

AD + AD

---

+ fluoksetin      →      ↑ konc. TCA → toksičnost  
+ fluvoksamin      ↓ odmerek TCA  
TCA + sertralin      →      ? višji odmerki

---

+ NMAOI      →      KONTRAINDIKACIJA  
+ moklobemid      →      ? previdnost

---

## SSRI in MAO inhibitorji

Čeprav pri nas niso registrirani klasični MAO inhibitorji, opozarjamo na resno in življenjsko nevarno interakcijo z fenelzinom, tranilciprominom in selegilinom. Znani so primeri hudih, včasih usodnih reakcij (vključno s hipertermijo, rigidnostjo, mišičnim klonusom, avtonomno nestabilnostjo z možnimi hitrimi nihanji vitalnih znakov in spremembe v psihičnem stanju vključno s hudo agitacijo, ki se razvije v delirij in komo) pri bolnikih, ki so sočasno prejemali inhibitorje MAO, oz. pri tistih bolnikih, ki so pred kratkim prenehali jemati fluoksetin in začeli dobivati inhibitorje MAO. Pri nekaterih bolnikih je prišlo do znakov, ki so podobni nevroleptičnemu malignemu sindromu. To je serotoninški sindrom in nastane tudi, če SSRI kombiniramo s triptofanom (prekurzorjem serotonina) in drugimi serotoninergičnimi učinkovinami. Z moklobemidom interakcija ni tako resna, vendar vseeno opozarjajo na previdnost, zlasti pri večjih odmerkih. Proizvajalci moklobemida navajajo, da lahko moklobemid uvedemo v zdravljenje takoj po fluoksetinu, o čemer pa se mnenja v literaturi razhajajo in tudi proizvajalci fluoksetina opozarjajo na dovolj velik časovni razmik pri prehajanju z enega zdravila na drugo.

Med prenehanjem zdravljenja z inhibitorji MAO in začetkom uvajanja fluoksetina mora biti vsaj 14-dnevni presledek. Med prekinitvijo dajanja fluoksetina in začetkom zdravljenja z inhibitorjem MAO mora biti vsaj pettedenski presledek (še več, če smo fluoksetin uporabljali pri kroničnih boleznih in/ali v večjih odmerkih).

Interakcija s fluvoksaminom je manj pogosto opisana, vendar je teoretična osnova ista. Prav tako velja za sertralin.

---

AD + AD

---

	+ TCA =	↑ konc. TCA	→	↓ odmerek TCA
	+ NMAOI		→	kontraindikacija
	+ moklobemid		→	? previdnost
SSRI	+ trazodon		→	sedacija, ↑ str. učinki
	+ triptofan in serotoninergične uč.			
	=	SEROTONINSKI SINDROM!!!		

---



## SSRI in litij

Pri sočasnem jemanju z litijem so ugotovili povečane in zmanjšane koncentracije litija. Ugotovili so tudi primere toksičnosti litija. Koncentracije litija moramo nadzorovati.

---

AD + litij

---

TCA, maprotilin trazodon moklobemid	→	lahko ugodna kombinacija, pozor pri starejših ↑ str. učinki
SSRI	→	variabilna konc. Li pozornost, ↓ odmerek Li ↑ str. uč.

---

## TCA in barbiturati

Sočasno dajanje barbituratov zmanjša serumske koncentracije amitriptilina. Zmanjšano je antidepresivno delovanje. TCA nižajo prag za konvulzije in so neprimerni za bolnike z epilepsijo.

## TCA in karbamazepin

Pri sočasni uporabi amitriptilina, doksepina in imipramina s karbamazepinom se serumske koncentracije zmanjšajo za polovico. Klomipramin je izjema, opazili so povečanje koncentracije.

Potrebno je povečati odmerek TCA in opazovati bolnika.

---

AD + antikonvulzivi

---

+ fenitoin	→	↑ konc. fenitoina
TCA + barbiturati	→	↓ konc. TCA → ↓ učinek TCA
+ karbamazepin	→	↓ konc. TCA → ↑ odmerek
	→	↑ konc. klomipramina
+ valpromid	→	↑ konc. amitriptilina

↓ KONVULZIVNI PRAG

---

SSRI so povečali koncentracije karbamazepina in valproata.

Serumske koncentracije mianserina se zmanjšajo ob sočasni rabi fenitoina, fenobarbitona ali karbamazepina in potrebno je povečati odmerek mianserina. Trazodon pa je povečal koncentracijo fenitoina.

---

AD + antikonvulzivi

---

SSRI (fluvoksamin, fluoksetin)

+ karbamazepin → ↑ konc. karbamazepina

+ valproat → ↑ konc. valproata

---

mianserin + fen., krbmz. → ↓ konc. mianserina

trazodon + fenitoin → ↑ konc. fenitoina

---

## TCA in simpatikomimetiki s centralnim učinkom

Pri kombiniranem zdravljenju s simpatikomimetiki se zveča tveganje za pojav aritmij in hipertenzije. Če je bolnik zdravljen s TCA, zelo burno reagira na injekcije noradrenalina, adrenalina ali fenilefrina. Lokalni anestetiki s temi učinkovinami so kontraindicirani. Doksepin in maprotilin ne povzročata tako močne reakcije.

Bolnik, ki jemlje triciklične antidepresive, naj obvesti zdravnika pred vsako operacijo ali zobozdravstvenim posegom.

## TCA in kalcijevi antagonisti oz. labetalol

Diltiazem, verapamil in labetalol so povečali koncentracije imipramina z zmanjšanjem njegovega metabolizma. Kontrolirati EKG.

---

AD + kardiovaskularna zdravila

---

TCA + simpatikomimetiki (adrenalin, noradrenalin, lokalni anestetiki)

→ ↑ krvni tlak, aritmije, tahikardije

+klonidin, metildopa, rezepin → ↓ učinkovitost

→ hipertenzivna kriza

+nitrati → ↓ slina

antiaritmiki → ↑ tveganje za aritmije

+diltiazem, verapamil, labetalol → ↑ konc. imipramina

---

## SSRI in beta blokatorji

Serumske koncentracije propranolola se rahlo povečajo ob sočasnem dajanju fluvoksamina, kar pa ne spremeni njegovega kliničnega učinka.

## Maprotilin in beta blokatorji

Sočasne uporabe ne priporočajo, ker so opisali nekaj primerov toksičnosti maprotilina (vrtočlavlava, hipotenzija, suha usta, motnje vida) po uvedbi propranolola.

---

AD + kardiovaskularna zdravila

---

SSRI fluoksetin → ↑ konc. metoprolola, verapamila, nifedipina, antiaritmikov 1C

fluvoksamin → ↑ konc. propranolola

---

trazodon → ↑ konc. digoksina

---

## Antidepresivi in analgetiki

AD se pogosto kombinirajo z analgetiki z željo po sinergističnem delovanju. Pri tramadolu lahko pride do povečanega tveganja za krče. Kombinaciji se je potrebno izogibati zlasti pri bolnikih, kjer je možnost za krče večja.

---

AD + analgetiki

---

morfin + klomipramin, amitriptilin → ↑ konc. morfina  
↑ analgezija

---

pentazocin + amitriptilin → ↑ respiratorna depresija  
↓ psihomotorika

---

tramadol → ↑ tveganje za krče z AD, ki nižajo konvulzivni prag

---

## Antidepresivi in antihistaminiki

Pri nekaj bolnikih, ki so jemali terfenadin skupaj z eritromicinom ali ketokonazolom, so se razvile aritmije torsade de pointes in podaljšanje QT intervala. Ker je to resno stanje, so več pozornosti posvetili še drugim faktorjem, ki lahko to povzročijo. Astemizol ni direktno vpleten, v večjih odmerkih pa tudi lahko povzroči te aritmije. Zato svetujejo previdnost pri jemanju teh antihistaminikov pri bolnikih s hudimi okvarami jeter, že obstoječim podaljšanjem QT intervala, ob sočasni uporabi eritromicina, ketokonazola, zdravil z aritmogenim potencialom, kot so antiaritmiki, nevroleptiki, TCA. SSRI lahko inhibirajo metabolizem terfenadina in astemizola preko 3A4 sistema. Povečanje koncentracije teofilina je tudi ob kombinaciji s fluvoksaminom in znižati je potrebno odmerke teofilina.

---

AD + antihistaminiki

---

astemizol, terfenadin

+

TCA, SSRI

bolezni jeter

podaljšan QT interval

eritromicin

ketokonazol

antiaritmiki

nevroleptiki

↑ tveganje za  
= ventrikularne aritmije

teofilin + fluvoksamin!

---

## AD in oralni antikoagulantni

Povečajo se serumske koncentracije varfarina in lahko nastopi krvavitev. Prilagodimo odmerke.

## AD in hipoglikemiki

Sočasni uporabi se ni treba izogobati, vendar je potrebno kontrolirati bolnika in odmerke, če je potrebno.

---

AD + oralni antikoagulantni in hipoglikemiki

---

Spremljati protrombinski čas in nivo sladkorja ob vpeljavi in ukinitvi antidepresivov, občasno vmes kontrolirati!

Prilagajati odmerke, če je potrebno!

---

## **Antidepresivi in alkohol**

Sočasno uživanje majhnih ali zmernih količin alkohola in terapevtskih odmerkov zdravil, ki delujejo depresorno na centralni živčni sistem, lahko poveča zaspanost in zmanjša pozornost. Zaradi zmanjšanih psihofizičnih sposobnosti je to še posebej nevarno pri vožnji in upravljanju s stroji. To so opazili po amitriptilinu, doksepinu, trazodonu, mianserinu, maprotilinu, manj pa pri klomipraminu, imipraminu, fluoksetinu, fluvoksaminu, sertralinu in moklobemidu.

### **KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE MED ANTIDEPRESIVI IN BOLEZENSKI STANJI**

Mnoge telesne bolezni spremljajo tudi depresivni simptomi, kar še dodatno obremeni bolnikovo življenje, pa tudi uspeh zdravljenja. Antidepresivi so pogosto indicirani, opozarjamo pa na nekatera bolezenska stanja, kjer je potrebna previdnost in ocena izbire vrste antidepresiva.

#### ***Srčne aritmije***

Povečanje aritmij. Izjemna previdnost. Triciklični in tetraciklični AD so kontraindicirani, če so prisotne motnje prevodnosti in/ali ventrikularne aritmije. Izberite SSRI ali mianserin.

#### ***Okrevanje po miokardnem infarktu***

Srčno popuščanje, aritmije. TCA so kontraindicirani. Izberite SSRI ali mianserin.

#### ***Kongestivno srčno popuščanje***

Poslabšanje. Potrebna pozornost. Opazovanje koncentracij zdravil v krvi.

#### ***Epilepsija***

Nižanje konvulzivnega praga. Uporaba antiepileptikov. Izogibati se TCA, v nujnem primeru izbrati SSRI, previdnost.

#### ***Ezofagealni refluks, hiatus hernia, stenoza pilorusa***

Poslabšanje. Antiholinergični učinek. Pozor! Izbrati mianserin ali SSRI.

### ***Napredovale bolezni jeter***

Zmanjšan metabolizem antidepressivov. Uporabljati manjše odmerke, opazovati koncentracije v krvi. Izogibati se SSRI.

### ***Glavkom***

Antiholinergični učinek. Izjemna previdnost. Izberite SSRI ali mianserin.

### ***Hipertrofija prostate***

Retenca urina. Antiholinergični učinek. Izjemna previdnost.

### ***Ledvično odpovedovanje***

Zadrževanje urina in poslabšanje ortostatske hipotenzije. Potrebna izjemna previdnost, uporaba majhnih odmerkov in kontroliranje krvnih koncentracij.

### ***Hipertiroidizem***

Poslabšanje tahikardije in srčnih aritmij. Previdnost. Prilagoditev odmerkov.

### ***Hipotiroidizem***

Antiholinergični in sedativni učinki AD se potencirajo. Previdnost. Uporaba majhnih odmerkov. Izbira SSRI.

### ***Addisonova bolezen***

Poslabšanje hipotenzije. Izjemna previdnost.

### ***Feokromocitom***

Hipertenzivna kriza. Antidepressivi so kontraindicirani.

### ***Diabetes mellitus***

Hiperglikemija in porast teže po TCA. SSRI delujejo anorektično.

### ***Trombocitopenija***

SSRI so kontraindicirani, ker blokirajo ponovni privzem serotonina v trombocite.

## ZAKLJUČEK

Prispevek prikazuje v kratki obliki najpomembnejše interakcije anti-depresivov z željo, da bi poznavanje le-teh vodilo v varnejše predpisovanje.

### **Antidepresivi**

amitriptilin (Amyzol), imipramin (Tofranil), klomipramin (Anafranil), doksepin (Sinequan), maprotilin (Ladiomil), viloksazin (Vivalan), fluoksetin (Fluval, Portal, Prozac), fluvoksamin (Avoxin), sertralin (Zoloft), moklobemid (Aurorix), trazodon (Devidon), mianserin (Tolvon)

## LITERATURA

1. Cohen LJ. Principles to optimize drug treatment in the depressed elderly: practical pharmacokinetics and drug interactions. *Geriatrics* 1995;50(suppl 1):32S-39S.
2. DeVane LC. Pharmacokinetics of the newer antidepressants: clinical relevance. *Am J Med* 1994;97(suppl 6A):13S-23S.
3. Drug-Reax System - Drug Information Monographs, Micromedex;1996
4. Fava GA, Sonino N. Depression associated with medical illness. *CNS Drugs* 1996; 5(3):175-189.
5. Stockley IH. *Drug Interactions*. Third Ed. Blackwell Scientific Publications, 1994.