

# Interakcije z zdravili za zdravljenje duševnih motenj

## Drug Interactions with drugs used to treat mental disorders

Alenka Premuš Marušič

**Povzetek:** Zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju duševnih motenj izhajajo iz različnih skupin po ATC klasifikaciji, velikokrat je za uspešen terapevtski odziv potrebna kombinacija zdravil iz različnih skupin po ATC klasifikaciji. Pri sočasni uporabi več različnih zdravil hkrati se poveča verjetnost nastanka interakcij med zdravili. Interakcije med zdravili so pogoste tudi pri zdravilih za zdravljenje duševnih motenj. Članek podaja pregled interakcij z antipsihotiki, anksiolitiki, hipnotiki in antidepresivi.

**Ključne besede:** interakcije med zdravili, antipsihotiki, anksiolitiki, antidepresivi, duševne motnje

**Abstract:** Drugs used to treat mental disorders are classified in various groups in the ATC classification. Often for a successful therapeutic response a combination of drugs from various groups in the ATC classification is needed. The combined use of several different drugs simultaneously increases the likelihood of drug interactions. Interactions between drugs are also common in medicines to treat mental disorders. This article gives an overview of interactions with antipsychotics, anxiolytics, hypnotics and antidepressants.

**Keywords:** interactions between drugs, antipsychotics, anxiolytics, hypnotics, antidepressants, mental disorders

### 1 Uvod

Duševne motnje so širok pojem, ki zajema stanja motenega mišljenja, čustvovanja in vedenja. Povzročajo jih zapleteno medsebojno delovanje telesnih, duševnih, družbenih, kulturnih in dednih vplivov (1). Zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju duševnih motenj izhajajo iz različnih skupin po ATC (Anatomsko-Terapevtsko-Kemijska) klasifikaciji, razdelimo jih na več podskupin. Osnovne podskupine do 4 stopnje ATC klasifikacije so naslednje (2):

N05 - Psiholeptiki

- N05A – Antipsihotiki
- N05B – Anksiolitiki
- N05C – Hipnotiki in sedativi

N06 – Psihoanaleptiki

- N06A – Antidepresivi.

Za uspešen terapevtski odziv pri zdravljenju duševnih motenj je velikokrat potrebna kombinacija zdravil iz različnih skupin po ATC klasifikaciji. Pri sočasni uporabi več različnih zdravil hkrati se poveča verjetnost nastanka interakcij med zdravili. Interakcije so le ena izmed težav, povezanih z zdravili, a tudi zelo pomembna težava, ki potrebuje pozornost tako farmacevta kot zdravnika v procesu zdravljenja bolnika. Interakcija med zdravili pomeni, da istočasno uživanje dveh ali več zdravil privede do kombinacije njihovih učinkov v telesu bolnika. Največkrat se zgodi, da je posledica interakcij spremenjen učinek zdravil (eno zdravilo spremeni učinek drugemu zdravilu). Zdravila imajo lahko na organizem podobne učinke (sinergizem, aditivnost učinkov, potenciranje učinka) ali nasprotno učinke (antagonizem) (3). Poznamo različne vrste interakcij med zdravili: fizikalne in kemične interakcije med zdravili, farmakodinamične interakcije med zdravili in

farmakokinetične interakcije med zdravili. Posledica fizikalnih in kemičnih interakcij je lahko tvorba kompleksov. Vzroki za farmakokinetične interakcije so: spremembe pH v prebavnem traktu, spremembe v motiliteti prebavnega trakta, izpodrivanje iz plazemskih proteinov, encimska inhibicija ali indukcija, spremembe v pretoku krvi skozi jetra, spremembe pH urina, spremembe v ledvičnem delovanju ipd. Posledice farmakodinamičnih interakcij so: aditivno ali sinergistično delovanje, antagonistično delovanje, spremembe v mehanizmu prenosa, motnje v elektrolitskem ravnovesju ipd. (4). Pomembno je ločiti tudi med pogostostjo potencialnih interakcij med zdravili in med pogostostjo interakcij med zdravili, ki so klinično pomembne. Pri bolnikih, ki jemljejo 5 zdravil hkrati, se potencialne interakcije med zdravili pojavijo pri 50 % bolnikih. Pri bolnikih, ki jemljejo 8 zdravil hkrati, se potencialne interakcije med zdravili pojavijo že pri 100 % bolnikih. Klinično pomembne interakcije se pojavijo pri 20 % teh bolnikov (5).

### 2 Antipsihotiki

Antipsihotiki predstavljajo eno ključnih skupin moderne psihofarmakologije. Danes poznamo klasične oziroma tipične antipsihotike (znane tudi kot nevroleptike oziroma antagoniste dopaminskih receptorjev) in novejša atipična antipsihotika (antagoniste serotoninskih in dopaminskih receptorjev) (6).

Zvišana raven možganskega dopamina povzroča psihopatološko simptomatiko, blokada postsinaptičnih dopaminskih receptorjev s klasičnimi antipsihotiki pa te simptome omili oziroma jih odpravlja. Klinično delimo klasične antipsihotike v močne (poznane tudi kot incizivne, visokopotentne) in v šibke (bazalne, nizkopotentne). Močni

antipsihotiki imajo veliko afiniteto do dopaminskih receptorjev, zato že ob manjših odmerkih dosegajo antipsihotični učinek. Močni klasični antipsihotiki blokirajo predvsem D2 receptorje, zato so antiholinergični, antihistaminski in antiadrenergični neželeni učinki manj izraženi, pogosteje pa opazujemo ekstrapiramidne neželene učinke in zvišane vrednosti prolaktina v krvi. Poleg dopaminskih (predvsem D2) klasični antipsihotiki zasedajo torej še adrenergične (predvsem 1), histaminske (H1), muskarinske (M1) in v manjši meri tudi serotoninske postsinaptične receptorje. Od profila vezave na receptorje različnih neurotransmiterskih sistemov so odvisni tudi učinki zdravila.

Šibki antipsihotiki dosežejo terapevtski učinek šele ob večjih odmerkih. Poleg dopaminskih receptorjev, do katerih pa imajo manjšo afiniteto, praviloma zasedajo še adrenergične, histaminske in holinergične receptorje. Fenotiazini so razdeljeni v podskupine glede na stransko verigo: alifatsko (promazin, levopromazin), piperidinsko (tioridazin) in piperazinsko (flufenazin). Tioksantenska predstavnika sta klopentiksol in flupentiksol. Od butirofenonov je najbolj znan haloperidol, od benzamidov pa sulpirid.

Blokada dopaminskih receptorjev povzroča antipsihotično delovanje, ekstrapiramidne neželene učinke (motorično in psihično akatizijo, distonijo, diskinezijo ter parkinsonizem -tremor, bradikinezijo oziroma akinezijo, rigidnost) in pospešeno izločanje prolaktina. Blokada dopaminskih receptorjev domnevno lahko povzroča tudi negativno simptomatiko. Blokadi adrenergičnih receptorjev pripisujemo kardiovaskularne neželene učinke (ortostatsko hipotenzijo, slabost, vrtoglavico, sinkope, motnje srčnega ritma s tahikardijo) in spolne motnje. Z blokado histaminskih receptorjev klasični antipsihotiki delujejo sedativno. Tako povzročajo utrujenost in zaspanost.

Antihistaminsko delovanje povzroča tudi povečanje telesne mase in hipotenzijo. Blokada acetilholinskih receptorjev v možganih sicer omili ekstrapiramidno simptomatiko, vendar lahko zmanjša antipsihotični učinek zdravila oziroma včasih celo poslabša psihozo. Antiholinergično delovanje slabša kognitivne funkcije in predvsem pri starejših ter pri bolnikih s komorbidno telesno boleznijo lahko povzroči farmakogeno delirantno epizodo (6). Na periferiji se antiholinergični neželeni učinki kažejo kot izsušenost ustne sluznice zaradi zmanjšane salivacije, motnje očesne akomodacije, midriaza, retenca urina, sinusna tahikardija, zmanjšana bronhialna sekrecija in zmanjšano znojenje. Atipični antipsihotiki blokirajo serotoninske receptorje v večji meri kot dopaminske in zato le redko povzročajo ekstrapiramidne simptome. Klozapin je prvi znani antagonist serotoninskih in dopaminskih receptorjev. Tako kot vsi kasnejše razviti atipični antipsihotiki blaži oziroma odstrani psihotične simptome enako uspešno kot klasični antipsihotiki, ob tem pa skoraj ne povzroča ekstrapiramidne simptomatike. Farmakološki profil atipičnih antipsihotikov vključuje torej njihovo večjo afiniteto za serotoninske receptorje (predvsem 5HT<sub>2</sub>) in nekoliko manjšo za dopaminske (predvsem D<sub>2</sub>). Atipični antipsihotiki se vežejo tudi na receptorje drugih neurotransmiterskih sistemov. Risperidon, olanzapin in kvetiapin v različnih medsebojnih razmerjih blokirajo dopaminske in serotoninske receptorje, delno pa tudi receptorje 1, H1 in M1. Atipični antipsihotiki kažejo dobro antipsihotično aktivnost (antagonizem D<sub>2</sub>) in odpravljajo tudi negativne simptome. Večinoma ne povzročajo ekstrapiramidne simptomatike, ne zvišujejo nivoja prolaktina in skorajda ne povzročajo sedacije (6).

Čreslovine kave in pravega čaja tvorijo lahko z antipsihotiki težko topen kompleks, iz katerega se učinkovina sprošča počasi, optimalen učinek se doseže zakasnjeno. Kofein poveča serumsko koncentracijo

### Preglednica 1: Interakcije zdravil z antipsihotiki (7, 8, 9).

**Table 1:** Drug interactions with antipsychotics (7, 8, 9).

Skupina zdravil, ki vstopa v interakcijo	Klinični pomen interakcije
anestetiki	večji hipotenzivni učinek
antacidi	zaradi adsorbicije se zniža serumsko koncentracija fenotiazinov
antiaritmiki	večja verjetnost ventrikularnih aritmij v kombinaciji z zdravili, ki podaljšujejo QT-interval (amiodaron, prokainamid)
protimikrobna zdravila	rifampicin pospeši metabolizem haloperidola, plazemska koncentracija haloperidola se zmanjša
antidepresivi	- večja verjetnost aritmij v kombinaciji s TCA, fenotiazini, klozapinom - fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin in sertralin zvišajo koncentracijo klozapina v plazmi - fluvoksamin zviša koncentracijo olanzapina v plazmi - fluoksetin zviša koncentracijo haloperidola v plazmi
antiepileptiki	- karbamazepin zviša metabolizem haloperidola, olanzapina in risperidona, zato se njihova plazemska koncentracija zniža - kombinacija olanzapina in valproata - večja verjetnost nevtropenije
antihistaminiki	terfenadin - večja verjetnost ventrikularnih aritmij
antiholinergiki	biperiden – ojačajo se antiholinergični učinki antipsihotikov: motnje vida, suha usta, konstipacija, kognitivne motnje
antivirotopiki	ritonavir zviša plazemsko koncentracijo klozapina
β-blokatorji	hkratna uporaba propranolola in klorpromazina – plazemska koncentracija obeh učinkovin se poviša
benzodiazepini	- večji sedativni in antipsihotični učinek, možen pojav paradoksnе dezinhibicije (huda tesnoba, motorični nemir) - v kombinaciji s klozapinom – neželeni učinki klozapina se hitreje izrazijo (respiratorna depresija, hipersalivacija, hipotenzija)
ACE inhibitorji in sartani	- ojačanje simptomov ortostatske hipotenzije - klozapin – nevarno veliki padci krvnega tlaka - klorpromazin - možne težke posturalne hipotenzije
NSAR	indometacin v kombinaciji s haloperidolom - zmedenost in zaspanost

klozapina. Nikotin pospešuje metabolizem antipsihotikov – inducira izoencime CYP1A2. V primerjavi z nekadilci imajo kadilci 2 do 3-krat višji klirens antipsihotikov. Pri kadilcih je potrebno odmerek antipsihotika ustrezno povečati. Alkohol lahko zniža plazemsko koncentracijo antipsihotikov. Zniža se tudi nivo prolaktina in sledi klinično poslabšanje (4).

### 3 Anksiolitiki in hipnotiki

Anksiolitiki so najpogosteje uporabljana psihotropna zdravila. Benzodiazepine najpogosteje uporabljamo zaradi njihovega anksiolitičnega, sedativnega in hipnotičnega učinka. Uporabljamo jih tudi kot antiepileptike ali antikonvulzive, anestetike in mišične relaksante. So zdravila prve izbire pri obravnavi odtegnitvene reakcije po daljšem uživanju psihoaktivnih snovi, ki povzročajo odvisnost. Benzodiazepini, ki se pri nas uporabljajo so: diazepam, flurazepam, oksazepam, lorazepam, alprazolam, midazolam, klonazepam, bromazepam, kalijev klorazepat, klobazam, medazepam, cinolazepam in hipnotik nitrazepam. Hipnotik zolpidem sicer ne spada v skupino benzodiazepinov, vendar se je zaradi učinkovitosti in varnosti uveljavil tudi pri nas. Biološka uporabnost zolpidema je približno 70%, vrh plazemske koncentracije doseže v eni do dveh ur. Ima zelo kratko razpolovno dobo (1 do 3 ure) in nima aktivnih metabolitov. Čeprav zaseda benzodiazepinske receptorje predvsem v možganih (ne pa na periferiji), nima miorelaksantnega in antikonvulzivnega delovanja. Ne povzroča še večje nespečnosti ob odtegnitvi (rebound insomnia) in tolerance.

Osnova anksiolitičnega učinka benzodiazepinov je njihovo delovanje na gabaergični nevrottransmitterski sistem. Benzodiazepin alprazolam poleg delovanja na GABA-A receptorski sistem vpliva tudi na noradrenergičnega, deluje antipanično in antidepresivno. Pri zdravljenju z benzodiazepini moramo poznati in upoštevati številne farmakokinetične lastnosti posameznih zdravil. Po peroralnem vnosu se različno hitro, vendar običajno v celoti absorbirajo iz prebavil. Hkratno prejetje antacidov oziroma hrane pa to absorpcijo zmanjša (10, 6). Absorpcija diazepam je po intramuskularni aplikaciji relativno počasna, hitrejša je skozi prebavila. Zato je tudi v urgentnih primerih peroralna aplikacija diazepam popolnoma ustrežna. Fluoksetin,

sertralin, nefazodon, estrogeni, disulfiram in cimetidin se metabolizirajo z oksidacijo ter tako kompetitivno upočasnijo razgradnjo 2-ketobenzodiazepinov in triazolobenzodiazepinov, katerih koncentracije v krvi narastejo. Po drugi strani pa karbamazepin in drugi antikonvulzivi ter kajenje pospešijo metabolizem benzodiazepinov in s tem znižujejo njihovo koncentracijo v krvi. Flumazenil je kompetitivni antagonist benzodiazepinskih receptorjev. Apliciran intravenozno odpravi neželene učinke prevelikih odmerkov benzodiazepinov, ne pa depresornih učinkov etanola, barbituratov in opioidov.

### 4 Antidepresivi

Antidepresivi so skupina zdravil z različno kemijsko strukturo in različnimi mehanizmi delovanja, skupno pa jim je ugodno delovanje na simptome depresije: izboljšanje razpoloženja in voljno-nagonskih funkcij, uravnoteženje psihomotorike, spanja, apetita in vegetativnih funkcij, zmanjšanje tesnobe in strahu ter odpravljanje depresivnih miselnih vsebin (6).

Zaviralci monoamino oksidaze (MAOI), ki jih pri nas skoraj ne uporabljamo več, ireverzibilno zavrejo delovanje monoamino oksidaze tipa A (MAO-A) in monoamino oksidaze tipa B (MAO-B). Neselektivne zaviralce MAO so zaradi močnih hipertenzivnih kriz, nujne ustrezne diete in toksičnih učinkov na jetra postopoma zamenjali drugi, bolj varni antidepresivi. Eden od teh je reverzibilni zaviralec MAO – A moklobemid (6).

Triciklični antidepresivi (TCA) poleg zaviranja ponovnega privzema noradrenalina, dopamina in serotonina delujejo tudi na muskarinske holinergerične receptorje (M1), histaminske (H1) in adrenergične ( $\alpha$ 1) receptorje v centralnem in perifernem živčevju. Blokada teh receptorjev povzroča številne neželene učinke in interakcije z učinkovinami, ki delujejo na iste sisteme. Triciklični antidepresivi se večinoma metabolizirajo preko encima CYP2D6, kar je tudi vzrok nekaterih farmakokinetičnih interakcij (11). Razen maprotilina se ostali v več kot 80% vežejo na albumine v krvi in se dobro topijo v maščobah. Imajo relativno dolg razpolovni čas (od 10 do 70 ur), kar dopušča, da se aplicirajo le enkrat na dan (6, 10). Pri tricikličnih antidepresivih so zaradi neselektivnega delovanja pogoste farmakodinamske interakcije.

**Preglednica 2:** Interakcije zdravil z Anksiolitiki in hipnotiki (7, 8, 9).

**Table 2:** Drug interactions with anxiolytics and hypnotics (7, 8, 9).

Skupina zdravil, ki vstopa v interakcijo	Klinični pomen interakcije
opioidni analgetiki	večji sedativni učinek
anestetiki	večji sedativni učinek
antimikotiki	itrakonazol, ketokonazol in flukonazol zvišajo koncentracijo midazolama (podaljšan sedativni učinek)
antihistaminiki	večji sedativni učinek
antihipertenzivi	- večji hipotenzivni učinek - v kombinaciji z $\alpha$ - blokatorji večji sedativni učinek
antipsihotiki	večji sedativni učinek
antivirotniki	- nelfinavir poveča možnost podaljšane sedacije v kombinaciji z midazolamom - indinavir zviša verjetnost podaljšane sedacije v kombinaciji z alprazolamom ali midazolamom - ritonavir zviša koncentracijo alprazolama, diazepam, flurazepam, midazolama in zolpidema v plazmi (nevarnost težke sedacije in respiratorne insuficience) - ritonavir zviša koncentracijo drugih anksiolitikov in hipnotikov
protimikrobna zdravila	- eritromicin, klaritromicin znižata metabolizem midazolama (zviša se koncentracija midazolama v plazmi – močna sedacija) - izonazid zniža metabolizem diazepam - rifampicin zviša metabolizem diazepam

**Preglednica 3:** Interakcije z antidepresivi iz skupine SSRI (7, 8, 9).

**Table 3:** Interactions with antidepressants in the SSRI group (7, 8, 9).

Skupina zdravil, ki vstopa v interakcijo	Klinični pomen interakcije
antikoagulanti	v kombinaciji z varfarinom večja verjetnost krvavitev
analgetiki	- tramadol - večja verjetnost toksičnosti na CZŠ - acetilsalicilna kislina, NSAR – večja verjetnost krvavitev
drugi antidepresivi	MAO inhibitorji – učinek SSRI na CZŠ se zviša (nevarnost močne zastrupitve, SSRI se lahko predpiše komaj po dveh tednih po koncu jemanja MAO inhibitorjev in obratno); v kombinaciji s šentjanževko se zviša serotoninergičen učinek
antiepileptiki	- antagonistično delovanje - znižan učinek antiepileptikov - v kombinaciji s fluoksetinom ali fluvoksaminom se koncentracija karbamazepina ali fenitoina v plazmi zviša
antihistaminiki	- z astemizolom se zviša verjetnost aritmij - kombinacija s fluoksetinom in fluvoksaminom zviša verjetnost aritmij
antipsihotiki	- fluoksetin, paroksetin ali sertralin zvišajo koncentracijo klozapina v plazmi - fluoksetin zviša koncentracijo haloperidola ali risperidona v plazmi
selektivni agonisti 5HT1 - receptorjev	s sumatriptanom je večja verjetnost toksičnosti za CZŠ
teofilin	fluvoksamin zviša plazemsko koncentracijo teofilina

**Preglednica 4:** Interakcije zdravil z antidepresivi iz skupine TCA (7, 8, 9).

**Table 4:** Drug interactions with antidepressants in the TCA group (7, 8, 9).

Skupina zdravil, ki vstopa v interakcijo	Klinični pomen interakcije
analgetiki	- tramadol – večja verjetnost krčev, večja toksičnost za CZŠ - opioidni analgetiki – večji sedativni učinek
antikoagulanti	lahko se zviša ali zniža antikoagulantni učinek (odvisno od izbire tricikličnega antidepresiva)
antiaritmiki	amiodaron in antiaritmiki, ki podaljšujejo QT-interval – večja verjetnost ventrikularnih aritmij
protimikrobna zdravila	rifampicin zniža plazemsko koncentracijo tricikličnih antidepresivov (posledica je manjši antidepresivni učinek)
antiepileptiki	zniža se antikonvulzivni učinek antiepileptikov, zniža se koncentracija TCA v plazmi (manjši antidepresivni učinek)
antihipertenzivi	na splošno se antihipertenzivni učinek poveča
antihistaminiki	- zveča se antimuskarinski in sedativni učinek - terfenadin – večja verjetnost ventrikularnih aritmij
antipsihotiki	- fenotiazin – večji antimuskarinski učinek - zviša se plazemska koncentracija MAO
antivirusni	zviša se plazemska koncentracija TCA
simpatikomimetiki	- adrenalin (sistemska aplikacija) – hipertenzija in aritmije - noradrenalin – hipertenzija

Pomembne so tudi interakcije na nivoju metabolizma, rezultat pa je ponavadi višja plazemska koncentracija tricikličnih antidepresivov (11).

Selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI) so danes največkrat predpisana skupina antidepresivov. Pri nas so registrirani naslednji antidepresivi iz te skupine: fluvoksamin, fluoksetin, sertralin, citalopram in paroksetin. Način delovanja je takšen, kot smo ga opisali pri TCA, le da gre tokrat v načelu samo za zaviranje privzema serotonina. Medtem ko amitriptilin (TCA) približno v enaki meri zavira privzem noradrenalina in serotonina, fluoksetin (SSRI) dvestokrat bolj zavre privzem serotonina kot noradrenalina. Tianeptin je ravno tako kot vsi že omenjeni antidepresivi učinkovit pri odpravljanju depresivne simptomatike. Zanimivo pri tianeptinu pa je, da za razliko od vseh omenjenih veča ponovni privzem serotonina in tako manjša njegovo koncentracijo v sinapsi (6). SSRI delujejo selektivno na serotoninski sistem, a kljub temu pogosto vstopajo v interakcije z drugimi zdravili. Pri SSRI (zlasti fluoksetin in fluvoksamin) prevladujejo farmakokinetične interakcije na osnovi metabolizma. Zavirajo namreč aktivnost citokromnih P450 encimov, ki so pomembna pot metabolizma številnih drugih učinkovin. Do resnih neželenih učinkov, vključno s serotoninskim sindromom

lahko pride tudi ob souporabi zdravil, ki imajo agonističen učinek na serotoninski sistem (11).

## 5 Zaključek

Interakcije med zdravili se pojavljajo z vsemi skupinami zdravil za zdravljenje duševnih motenj. Posebna pozornost je potrebna pri kombiniranju antipsihotikov, anksiolitikov in antidepresivov med seboj. Pri polipragmatičnih bolnikih je potrebna še posebna previdnost, saj zdravila za zdravljenje duševnih motenj vstopajo v interakcije z analgetiki, antihipertenzivi, antihistaminiki, antiaritmiki in ostalimi zdravili, ki se uporabljajo večinoma kot kronična terapija (daljši čas). Med zdravili, ki se uporabljajo le za akutno zdravljenje (krajši čas) so pomembne interakcije z antimikotiki. Interakcijam med zdravili se lahko v veliki meri izognemo s pomočjo pregleda interakcij z ustreznimi podatkovnimi bazami in s pregledom Povzetkov glavnih značilnosti zdravil. Ker lahko nekatere interakcije predvsem z antipsihotiki in antidepresivi ogrožajo življenje bolnikov, je nasvet farmacevta zdravniku glede ustrezne farmakoterapije pravilen pristop za optimizacijo terapije bolnika.

## **6 Literatura**

1. Veliki zdravstveni priročnik. Duševne motnje. Založba mladinska knjiga. 2000, strani: 387-454
2. Register zdravil RS. <http://www.ivz.si/> (dostopno april 2010)
3. Erjavec F., Budihna M. Medsebojno delovanje zdravil. Medicinska fakulteta Ljubljana, 1981.
4. Pečar M. Interakcije nevroleptikov z drugimi učinkovinami. Nevroleptično zdravljenje, Psihiatrična bolnišnica Begunje, oktober 1995.
5. Delafuente J. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Oncology/Hematology* 48 (2003): 133-143.
6. Rebolj K. Psihiatrični vademekum. Psihiatrična bolnišnica Begunje. 2002
7. Vrhovac B. Farmakoterapijski priručnik. 5 izdanje. Medicinska naklada Zagreb, 2007. strani: 681-735.
8. Stockley I. Drug interactions. Fifth Edition. Pharmaceutical Press, London, 1999
9. Podatkovna baza Lexi-Comp Online, pridobljena iz spletne strani april 2010: <http://www.uptodate.com/online/content/drugInteraction.do>
10. Posamezni povzetki glavnih značilnosti zdravil (SmPC). V: Baza podatkov o zdravilih. Upravljalec: Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. Pridobljeno 11.12.2009 s spletne strani: <http://www.zdravila.net/>.
11. Roškar R. Interakcije med zdravili za zdravljenje depresivne motnje in drugimi zdravili. *SFD, Farmaceutski vestnik* 2006, 251-257.