

LÉKOVÉ INTERAKCE ANTIDEPRESIV A LITHIA

Michaela Procházková, Tomáš Doležal

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Mezi faktory, které mohou ovlivňovat účinky léčiv, patří současné podávání jiných farmak. Způsobů, kterými spolu léky mohou vzájemně interagovat je několik, ale nejčastěji se lékové interakce dělí na farmakokinetické (absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece), farmakodynamické nebo na smíšené. Znalost mechanismů, kterými nějaká interakce probíhá je důležitá v praxi, neboť při znalosti mechanismu interakce můžeme ovlivnit její průběh nebo se jí někdy zcela záměrně můžeme vyhnout. Některé důležité interakce mezi léčivy se odehrávají na úrovni dvou či více mechanismů.

Tabulka lékových interakcí antidepresiv a lithia je rozdělena do následujících částí: nejprve jsou uvedeny interagující léčiva, výsledek lékové interakce a její mechanismus, klinická závažnost a dokumentace váží se k dané interakci. Jestliže hodnotíme nějakou potenciální lékovou interakci zaměřujeme se na její klinický význam a závažnost. Potenciálně závažná léková interakce je zvláště důležitá z hlediska hodnocení riziku a benefitu terapeutických možností. Při vhodné úpravě dávkování nebo úpravě režimu, můžeme řadě negativních účinků většiny interakcí předejít. V tabulce jsou uvedeny 4 stupně závažnosti interakcí, označené písmeny A–D. Úroveň dokumentace je označena čísly 1–4.

Klíčová slova: lékové interakce, antidepresiva, lithium, klinická závažnost.

ANTIDEPRESSANT AND LITHIUM DRUG INTERACTIONS

One of the factors that can alter the response to drug is the concurrent administration of other drugs. There are several mechanisms by which drugs may interact, but most can be categorized as pharmacokinetic (absorption, distribution, metabolism, excretion), pharmacodynamic or combined interaction. Knowledge of the mechanism by which a given drug interaction occurs is often clinically useful, since the mechanism may influence both the time course and the methods of circumventing the interaction. Some important drug interactions occur as a result of two or more mechanisms.

The table of antidepressant and lithium drug interaction of antidepressant drugs and lithium listed below is divided into the following sections: interacting drugs, outcome and mechanism of the interaction, clinical relevance and documentation of the interaction. When evaluating any potential drug interaction, a primary concern is the clinical relevance or significance of the interaction. The potential severity of the interaction is particularly important in assessing the risk vs benefit of therapeutic alternatives. With appropriate dosage adjustments or modification of the administration schedule, the negative effects of most interactions can be avoided. In the table there are four degree of relevance of interaction and they are defined by letters A–D. Documentation levels are marked of numbers 1–4.

Key words: drug interactions, antidepressant drugs, lithium, clinical relevance.

Lékové interakce patří mezi závažné nežádoucí vlivy farmakoterapie. Jejich výskyt je pravděpodobně vyšší než si připouštíme, jak ukazují některé epidemiologické studie. Starší práce Jicka ukazují, že interakce jsou za 7 % všech nemocničních nežádoucích účinků, což odpovídá asi 2 % všech hospitalizovaných. Jen menšina jich však může způsobit závažné ohrožení, podle citované práce 0,2 % hospitalizovaných je vystaveno život ohrožující lékové interakci (1). Podceňovaným rizikem jsou také lékové interakce volně prodejných léčiv. V novější práci zaměřené na OTC léky (kohorta více než 10 000 pacientů) užívala celá 4 % sledovaných potenciálně rizikové lékové kombinace. Na základě uvedených údajů je zřejmá potřeba aktuální a fundované informovanosti v problematice lékových interakcí (2).

Lékové interakce mohou být klasifikovány podle různých kritérií. Základní rozdělení je podle mechanismu účinku na farmakodynamické a farmakokinetické, které se potom dále dělí na různé úrovně interakce (fáze

absorpce, distribuce, biotransformace, exkrece – ADME). Jiný pohled na lékové interakce hovoří o lékových interakcích žádoucích a lékových interakcích nežádoucích. Ve své podstatě může většina lékových interakcí pacienta za určitých podmínek ohrozit, ale někdy lze vzájemné zvýšení nebo snížení účinku léků terapeuticky využít. Příkladem jsou lékové kombinace v terapii hypertenze, epilepsie či bolesti. Z praktického pohledu je přínosem rozdělení na život ohrožující, klinicky významné a méně významné lékové interakce. Přestože je toto dělení obtížné a do určité míry umělé, je důležitým vodítkem pro běžnou praxi. Postupem času se pohled na klinický význam různých typů lékových interakcí změnil. Ukázalo se, že např. lékové interakce vznikají na základě vytěsňování vazby na plazmatické bílkoviny nejsou tak běžné, jak se dříve soudilo, na druhou stranu rostle povědomí o rizicích spojených s lékovými interakcemi na cytochromu P-450. Cílem této publikace je vybrat ty lékové interakce, které mohou mít reálný klinický dopad,

nebo dokonce ohrozit zdraví pacienta. Jiné publikace tento problém neřeší nebo jej řeší nedostatečně a v záplavě lékových interakcí, s různým klinickým významem se ztrácí interakce, o kterých by měl lékař či farmaceut vědět. Významným aspektem tohoto rozdělení je následné praktické doporučení, které říká, zda se určité lékové interakci zcela vyhnout, upravit dávkování, nebo či postačí se zvýšenou pozorností monitorovat nežádoucí projevy farmakoterapie.

Dalším problémem v pozadí lékových interakcí, který se snaží řešit tato publikace, je míra doloženosti jednotlivých interakcí. Také oblast lékových interakcí se neubrání vlivu medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine) a znalost toho, z jak věrohodného zdroje informace o konkrétní lékové interakci pochází, je velmi potřebná. Dnes je každé léčivo v rámci klinického zkoušení testováno z pohledu rizika lékových interakcí. Jedná se však především o studie se zdravými dobrovolníky, které nevystihují změny farmakokinetických

a farmakodynamických parametrů v běžné populaci. Proto je záchyt lékových interakcí v klinické praxi formou kazuistik, sérií kazuistik nebo jako vedlejší produkt klinických studií důležitým zdrojem informací o rizikovém profilu léčiv.

Antidepresiva patří mezi nejčastěji používanou skupinu léčiv, uvolněním SSRI do preskripce praktických lékařů dochází k dalšímu zvýšení spotřeby. Pro antidepresiva a lithium jsme zvolili klasifikaci závažnosti a doloženosti lékové interakce do čtyř stupňů:

Klasifikace lékových interakcí

• Klinická závažnost:

- A...pravděpodobně nezávažná
- B...zatím nepotvrzena (teoretická)
- C...středně závažná (úprava dávkování, sledování)
- D...závažná – ohrožující

• Úroveň dokumentace:

- 1...nekompletní kazuistika
- 2...dobře dokumentovaná kaz. nebo série kazuistik

- 3...studie se zdravými dobrovolníky
- 4...kontrolovaná studie s pacienty

Literatura textové části

1. Jick H. Drugs – remarkably nontoxic. N. Engl. J. Med. 1974; 291: 824–828.
2. Sihvo S, Klaukka T, Martikainen J, Hemminki E. Frequency of daily over-the-counter drug use and potential clinically significant over-the-counter-prescription drug interactions in the Finnish adult population. Eur J Clin Pharmacol. 2000; 56: 495–499.

Účinná látka	Interagující léčivo	Výsledek lékové interakce	Mechanismus lékové interakce	Klinická závažnost	Kvalita dokumentace	Citace
Tricyklická antidepresiva (TCA)	ACE inhibitory	enalapril zvyšuje účinek clomipraminu, vyústění v toxicitu	inhibice metabolismu clomipraminu	C	2	[1]
	Bupropion	bupropion zvyšuje sérové hladiny imipraminu	bupropion inhibuje CYP2D6 (CYP1A2, CYP3A3/4), snížení rychlosti eliminace imipraminu	B	2	[2]
	Baklofen	ztráta svalového tonu	?	B	2	[3]
	Barbituráty	snížení sérových hladin amitriptylinu, desimipraminu, imipraminu a nortriptylinu	zvýšení metabolismu a clearance TCA z těla	C	4	[4–6]
	Benzodiazepiny	zvýšení deprese CNS a/nebo zvýšení anticholinergních NÚ TCA	alprazolam inhibuje metabolismus imipraminu, diazepam amitriptylinu	B	4	[7–9]
	β-blokátory	propranolol zvyšuje sérové hladiny imipraminu u dětí, labetalol zvyšuje sérové hladiny imipraminu u dospělých	kompetice o CYP2D6 (CYP2C8), akumulace imipraminu v těle	C	2	[10; 11]
	Blokátory Ca ²⁺ kanálů	diltiazem a verapamil zvyšují sérové hladiny imipraminu, u pacientů užívajících diltiazem zvýšené hladiny nortriptylinu a trimipraminu	diltiazem a verapamil snižují metabolismus imipraminu	B	2	[11–13]
	Kanabis	tachykardie	aditivní β-adrenergní a anticholinergní efekt TCA s β-adrenergním efektem kanabisu	C	2	[14–16]
	Karbamazepin	snížení sérových hladin amitriptylinu, desipraminu, doxepinu, imipraminu a nortriptylinu	karbamazepin zvyšuje metabolismus a vylučování TCA z těla	C	4	[17–19]
	Cholestyramin	snížení sérových hladin imipraminu, relaps deprese u doxepinu	TCA se váží na cholestyramin – redukce absorpce	B	2	[20–22]
	Cimetidin	zvýšení sérových hladin amitriptylinu, desipraminu, doxepinu, imipraminu, nortriptylinu – až toxicita	cimetidin je inhibitor jaterních enzymů – snížení clearance TCA z těla	C	3	[23–25]
	Cotrimoxazol	relaps deprese	?	C	1	[26]
	Disulfiram	snížení clearance imipraminu a desipraminu, při podání s amitriptylinem zvýšení účinku disulfiramu	disulfiram inhibuje metabolismus TCA	C	2	[29–31]
	Troleandomycin	troleandomycin zvyšuje sérové hladiny imipraminu	inhibice aktivity CYP3A – redukce metabolismu	C	2	[32]
	Fenfluramin	deprese	?	B	2	[33]
	Fluoxetin	zvýšení sérových hladin amitriptylinu, klomipraminu, desipraminu, imipraminu a nortriptylinu – až toxicita	fluoxetin redukuje metabolismus TCA (inhibice CYP2D6)	D	4	[36–38]
	Fluvoxamin	zvýšení sérových hladin amitriptylinu, clomipraminu, imipraminu a maprotylinu – až toxicita	inhibice metabolismu TCA (inhibice CYP1A2)	D	4	[39–41]
	Izoprenalin	úmrť	kardiotoxicita	D	2	[42]
	Ketokonazol	snížení clearance imipraminu	inhibice demetylace imipraminu (CYP3A4)	B	3	[43]

Ú č i n á látká	Interagující léčivo	Výsledek lékové interakce	Mechanismus lékové interakce	Klinická závažnost	Kvalita doku- mentace	Citace
Tricyklická antidepresi- va (TCA)	Methadon	zvýšení sérových hladin desipraminu na dvojnásobek	inhibice hydroxylace desipraminu	C	2	[44; 45]
	Methylphenidat	zvýšení sérových hladin imipraminu a desipraminu	inhibice metabolismu imipraminu	B	2	[46; 47]
	Perorální kontraceptiva	toxická imipraminu	estrogeny zvyšují biologickou dostupnost imipraminu nebo inhibují jeho metabolismus	C	4	[48–50]
	Paroxetin	zvýšení sérových hladin desipraminu, imipraminu a trimipraminu, vznik serotoninového syndromu u imipraminu	inhibice metabolismu desipraminu a imipraminu (CYP2D6)	C	4	[51–53]
	Propafenon	zvýšení sérové hladiny desipraminu	redukce metabolismu a clearance desipraminu	C	2	[54]
	Chinidin	zvýšení sérových hladin desipraminu, imipraminu, nortriptylinu a trimipraminu	redukce metabolismu TCA (inhibice CYP2D6)	C	2	[55–57]
	Rifampicin	redukce sérových hladin nortriptylinu a amitriptylinu	zvýšení metabolismu nortriptylinu a amitriptylinu	C	2	[58; 59]
	Sertralin	zvýšení sérových hladin desipraminu, imipraminu, nortriptylinu – serotoninový syndrom u amitriptylinu	inhibice CYP2D6 – redukce eliminace TCA	C	2	[60–62]
	Přímo působí- cí sympatomi- metika	hypertenze, srdeční arytmie po p. e. podání noradrenalinu a adrenalinu	TCA blokují uptake noradrenalinu do adrenergických neuronů	C	3	[63; 64]
	Nepřímo půso- bíci sympatomi- metika	redukce účinku sympatomimetik	TCA blokují uptake sympatomimetických aminů do adrenergických neuronů	B	2	[65; 66]
	Tamoxifen	redukce sérových hladin doxepinu	?	A	1	[67]
	Látky ovlivňující štítnou žlázu	zrychlený nástup účinku TCA + nežádoucí účinky – nauzea, tachykardie, tyreotoxikóza	?	C	2	[68–70]
	Tabák	redukce sérových hladin amitriptylinu, clomipraminu, desipraminu, imipraminu a nortriptylinu, ale zvýšení koncentrace volné, nenavázané látky	zvýšení metabolismu TCA v játrech	B	2	[71–73]
	Valproát	zvýšení sérových hladin amitriptylinu a nortriptylinu	inhibice metabolismu TCA	C	2	[74–76]
	Venlafaxin	zvýšení anticholinergních nežádoucích účinků clomipraminu, desipraminu a nortriptylinu	inhibice metabolismu TCA (CYP2D6)	B	2	[77–79]

2. generace TCA

Maprotilin	β-blokátory	toxická maprotilinu po podání s propanololem	propranolol redukuje průtok krve játry, čímž je redukován metabolismus maprotilinu	C	2	[80; 81]
Maprotilin, Mianserin, Trazodon	Sympatomi- metika (přímá i nepřímá)	toxická trazodonu v kombinaci s pseudoefedrinem	?	B	2	[82]
Mianserin	Antikonvulziva	redukce sérové hladiny mianserinu po podání fenytoinu, fenobarbitalu nebo karbamazepinu	antikonvulziva zvyšují metabolismus mianserinu	C	4	[19; 83; 84]

3. generace TCA – SSRI

SSRI	Benzatropin, neuroleptika	delírium při použití fluoxetinu, paroxetinu nebo sertralinu s benzatropinem, perfenazinem nebo haloperidolem	inhibice metabolismu benzatropinu	C	2	[85; 86]
SSRI	Tramadol	serotoninový syndrom u pacientů s paroxetinem nebo sertralinem	?	C	2	[87–89]

Ú č i n á látka	Interagující léčivo	Výsledek lékové interakce	Mechanismus lékové interakce	Klinická závažnost	Kvalita dokumentace	Citace
Fluvoxamin	Lithium	somnolence, mírná forma serotoninového syndromu – tremor, hyperreflexe	?	C	2	[90; 91]
Fluvoxamin	Warfarin	zvýšení sérových hladin warfarinu, krvácení, prodloužení protrombínového času	?	C	2	[92–94]
Fluvoxamin	β-blokátory	zvýšení sérové hladiny propranololu	inhibice metabolismu propranololu	B	2	[92; 95]
Fluvoxamin	Tabák	redukce AUC a maximální koncentrace v séru	zvýšení metabolismu fluvoxaminu (indukce CYP1A2)	C	4	[92; 96]
Fluoxetin	Bupropion	psychózy, mánie, halucinace, delirium	inhibice metabolismu bupropionu	C	2	[97–99]
Fluoxetin	Benzodiazepiny	zvýšení sérových hladin alprazolamu a diazepam, zhoršení psychomotorických testů	redukce metabolismu alprazolamu a diazepam	B	2	[100–102]
Fluoxetin	Kanabis	mánie	9-tetrahydrokanabinol je stejně jako fluoxetin částečný inhibitor uptake serotoninu – synergisté	B	1	[103]
Fluoxetin	Cyproheptadien	snížení antidepresivního účinku fluoxetinu	cyproheptadien blokuje serotoninergní účinky SSRI	C	2	[104–106]
Fluoxetin	Itrakonazol	vznik anorexie	inhibice metabolismu fluoxetinu	C	2	[107]
Fluoxetin	Makrolidová ATB	intoxikace po podání claritromycinu	inhibice metabolismu fluoxetinu claritromycinem (CYP2D6)	C	2	[108]
Fluoxetin	Hypoglykemizující léčiva	hypoglykémie na počátku léčby a hyperglykémie na konci	?	C	2	[109]
Fluoxetin	Sympatomimetika – amfetamin	předávkování amfetaminem, symptomy schizofrenie	inhibice metabolismu amfetaminu (CYP2D6)	B	2	[110; 111]
Fluoxetin	IMAO	serotoninový syndrom	?	D	4	[112–114]
Fluoxetin	Pentazocin	nežádoucí excitatorní účinky	zvýšená serotoninergní aktivita v CNS	C	2	[115]
Fluoxetin	Tryptofan	centrální a periferní toxicita	zvýšené serotoninové hladiny	D	2	[97; 116]
Citalopram	Cimetidin	zvýšení sérových hladin a AUC citalopramu	redukce metabolismu citalopramu (CYP2C19, CYP2D6)	B	3	[117]
Citalopram	Moclobemid – IMAO A	serotoninový syndrom	interakce s inhibitory uptake serotoninu	D	2	[118]
Sertralin	Mirtazapin	hypománie	?	C	2	[119]
Sertralin	IMAO	NÚ – serotoninový syndrom	porucha deaminace serotoninu	D	2	[120–122]
Paroxetin	Dextromethorfan (OTC)	serotonin-like syndrom	inhibice CYP2D6	D	2	[123; 124]
Paroxetin	Warfarin	mírné zvýšení protrombínového času, zvýšená krvácivost	?	C	2	[125; 126]
Paroxetin	Cimetidin	zvýšení AUC paroxetinu	cimetidin redukuje metabolismus a vylučování paroxetinu z těla	C	2	[126; 127]
Paroxetin	Perfenazin	zvýšení AUC a sér. hladin perfenazinu, zvýšení CNS nežádoucích účinků perfenazinu	inhibice metabolismu perfenazinu (CYP2D6)	C	2	[128]

4. generace TCA – SNRI

Nefazodon	Antidepresiva	serotoninový syndrom, hypotenze po podání desipraminu, fluoxetinu a venlafaxinu	fluoxetin inhibuje CYP2D6, CYP3A3/4 – snížení hladiny nefazodonu – hypotenze, která je částečně zhoršená díky α-adrenergní blokádě způsobenou dezipraminem	D	2	[129; 130]
Venlafaxin	Fluoxetin	serotoninový syndrom, anticholinergní nežádoucí účinky	inhibice metabolismu venlafaxinu (CYP2D6)	D	2	[79; 131; 132]
Venlafaxin	Lithium	serotoninový syndrom	venlafaxin inhibuje aktivitu CYP2C9, CYP2D6, CYP1A2, CYP3A3/4	D	1	[133; 134]
Venlafaxin	IMAO	serotoninový syndrom	venlafaxin inhibuje reuptake serotoninu a jeho metabolismus je inhibován IMAO	D	2	[135–137]

IMAO

Phenelzin	Amantadin	zvýšení krevního tlaku	?	C	2	[138]
-----------	-----------	------------------------	---	---	---	-------

Ú č i n n á látka	Interagující léčivo	Výsledek lékové interakce	Mechanismus lékové interakce	Klinická závažnost	Kvalita dokumentace	Citace
IMAO	Barbituráty	kóma	IMAO inhibují CYP – prolongace účinku barbiturátů	C	2	[139; 140]
IMAO	Benzodiazepíny	zvýšený počet nežádoucích účinků	?	B	4	[141–143]
Phenelzin	Chloralhydrát	fatální hyperpyrexie, hypertenze	?	C	2	[144; 145]
Phenelzin	Kokain	hyperpyrexie, kóma, tremor, rigidita	zvýšená koncentrace 5-HT	C	1	[146]
Phenelzin	Cyproheptadien	vzplanutí deprese, halucinace	IMAO – prodlužují a zvyšují anticholinergní účinky antihistaminik	C	2	[147–149]
Phenelzin, Isocarboxazid	Dextromethorfan	hyperpyrexie, kóma	zvýšená serotoninová aktivita CNS	D	2	[150; 151]
Phenelzin	Dextropropoxyfen	diaforéza, hypotenze a sedace	?	C	2	[152; 153]
Phenelzin	Erytromycin	hypotenze, ztráta vědomí	erytromycin způsobuje rychlé vyprázdnění žaludku – rychlá absorpce phenelzinu	B	2	[154]
Phenelzin, Tranylcypromin	Lithium	tarditivní dyskineze po dlouhodobém užívání	receptorová hypersenzitivita na dopamin	B	1	[155]
IMAO	β-blokátory – nadolol a metoprolol	bradykardie	?	C	2	[156]
IMAO	Kofein	extrémní nervozita	?	B	1	[157; 158]
IMAO	Ireverzibilní neselektivní IMAO	infarkt myokardu, hypertenze, intrakraniální krvácení	amfetaminové složky tranylcyprominu	D	2	[159]
IMAO	Reverzibilní selektivní IMAO	posturální hypotenze	?	B	2	[160]
IMAO	Morfin	snížení krevního tlaku	?	B	2	[161; 162]
IMAO	Pethidin	excitace, rigidita, hyperpyrexie, hypotenze	zvýšení 5-HT hladin v mozku	D	2	[163–165]
Tranylcypromin, Pargylin	Fenothiaziny – levomepromazin	smrt	?	D	2	[166; 167]
Phenelzin, Tranylcypromin	Fenylefrin	hypertenzní krize	zvýšení hladiny fenylefrinu v krevním oběhu	D	2	[63; 168; 169]
Phenelzin	Sulfafurazol, sulfisoxazol	slabost, ataxie, tinitus	kombinace nežádoucích účinků obou léčiv	B	2	[170]
Moclobemid	Sumatriptan (s. c.)	dvojnásobná hodnota AUC, redukce clearance a zvýšení biologického poločasu	moclobemid inhibuje MAO – A, která je zodpovědná za metabolismus sumatriptanu	D	4	[171]
IMAO	Přímá sympatomimetika	mírné zvýšení krevního tlaku	akumulace noradrenalinu v nervových zakončeních	B	2	[63; 168; 172]
IMAO	Nepřímá sympatomimetika	hypertenzní krize	nadměrná stimulace adrenalinových receptorů v KVS – vazokonstrikce	D	4	[162; 173; 174]
IMAO	TCA	KI – serotoninový syndrom	zvýšené množství monoaminů v mozku a inhibice metabolismu TCA IMAO	D	4	[118; 175; 176]
IMAO	L-tryptofan	toxická až smrt	5-HT inhibitory-?	D	4	[177–179]
IMAO	nápoje s obsahem tyraminu	zvýšení krevního tlaku, až hypertenzní krize	tyramin je nepřímé sympatomimetikum – uvolňuje noradrenalin ze zakončení – zvýšení krevního tlaku, je metabolizován MAO	C	2	[180–182]
IMAO	jídlo s obsahem tyraminu	hypertenzní krize, intrakraniální krvácení	tyramin je nepřímé sympatomimetikum – uvolňuje noradrenalin ze zakončení – zvýšení krevního tlaku, je metabolizován MAO	D	4	[183; 184]
Selegilin	efedrin	hypertenzní krize	efedrin způsobuje vazokonstrikci uvolněním noradrenalinu z nervových zakončení, maprotilin zabraňuje reuptake noradrenalinu, selegilin redukuje metabolismus noradrenalinu	D	1	[185]
Selegilin	TCA	serotoninový syndrom, hypertenzní krize	?	D	2	[185]
Moclobemid	cimetidin	zvýšené sérové hladiny moclobemidu	cimetidin redukuje first pass efekt moclobemidu	C	2	[141; 186]

Ú č i n á látká	Interagující léčivo	Výsledek lékové interakce	Mechanismus lékové interakce	Klinická závažnost	Kvalita doku- mentace	Citace
Lithium	ACE inhibitory	zvýšení sérových hladin lithia, až toxicita	snížená exkrece lithia	C	4	[187–189]
	Acyklovir (i. v.)	toxicita	acyklovir inhibuje renální exkreci lithia	C	2	[190]
	benzodiazepiny – alprazolam	zvýšení AUC lithia a snížení clearance	toxicita	C	2	[191]
	benzodiazepiny – clonazepam	neurotoxicita	toxicita	C	2	[192]
	benzodiazepiny – diazepam	hypothermie	toxicita	B	2	[193]
	kofein	redukce sérových hladin lithia	ovlivnění exkrece lithia	B	2	[194–196]
	blokátory Ca ²⁺ kanálů	neurotoxicita, snížení sérových hladin lithia, bradykardie, psychózy	?	C	2	[197–199]
	karbamazepin	neurotoxicita, poruchy vedení vzruchu v sin. uzlu	synergistická toxicita	C	4	[200–202]
	cotrimoxazol	intoxikace lithiem	?	C	2	[203; 204]
	fluoxetin	neurotoxicita, serotoninový syndrom, infarkt myokardu	?	D	2	[205–207]
	furosemid, bumetanid	intoxikace lithiem, která vznikne v průběhu několika dnů	zvýšení hladiny lithia z důvodu deplece solí, která doprovází podávání furosemidu	C	2	[208–210]
	haloperidol	neurotoxicita	účinek na adenylátcyklázu (obou látek) nebo samotná toxicita lithia	C	4	[211–213]
	jodidy	hypotyroidismus	lithium se akumuluje ve štítné žláze a blokuje uvolnění thy. hormonů přes TSH	C	2	[213–216]
	psyllium, ispaghula	snížení sérových hladin lithia	redukce absorpce lithia střešní stěnou nebo zvýšená exkrece lithia ledvinami	C	2	[213; 217]
	mazindol	intoxikace lithiem	mazindol redukuje příjem sodíku a vody – redukce exkrece lithia ledvinami	C	1	[218]
	methyldopa	intoxikace lithiem	?	C	2	[219–221]
	metronidazol	zvýšení sérových hladin až toxicita lithia	?	C	2	[222]
	NSAID	zvýšení sérových hladin až toxicita	NSAID blokují syntézu renálních prostaglandinů – snížení renální exkrece lithia	C	4	[223–225]
	paroxetin	serotoninový syndrom	společná interakce či příliš vysoká dávka paroxetinu	D	1	[226]
	phenytoin	intoxikace lithiem	?	C	2	[227; 228]
	propranolol	bradykardie	redukce cAMP, inhibice mobilizace vápníku z intracelulárních prostorů přes vápníkové kanály	C	2	[229]
	NaCl	zvýšení sérové hladiny lithia při restrikci soli z potravy	reabsorpce a retence lithia	C	2	[230–232]
	tetracykliny	intoxikace lithiem	tetracykliny mohou mít nežádoucí účinky na renální clearance lithia	C	2	[233; 234]
	theofylin	snížení sérových hladin lithia, relaps	theofylin ovlivňuje renální clearance lithia	C	2	[235–237]
	thiazidy, diuretika	zvýšení sérových hladin lithia až toxicita	zvýšená reabsorpce lithia a snížení jeho exkrece	C	4	[238–240]
	TCA	NMS syndrom, serotoninový syndrom	?	C	2	[241–243]

Zkratky: CYP – cytochrom P450, CNS – centrální nervový systém, NÚ – nežádoucí účinky, TCA – tricyklická antidepresiva, p. e. – parenterální, IMAO – inhibitory monoaminoxidázy, KVS – kardiovaskulární systém, KI – kontraindikace, NSAID – nesteroidní antiflogistika

Literatura tabulkové části

1. Toutoungi M. Potential effect of enalapril on clomipramine metabolism. Human Psychopharmacology 1992; 7: 347–349.
2. Shad MU, Preskorn SH. A possible bupropion and imipramine interaction. J Clin Psychopharmacol. 1997; 17: 118–119.
3. Silverglat MJ. Baclofen and tricyclic antidepressants: possible interaction. JAMA 1981; 246: 1659.
4. Burrows GD, Davies B. Antidepressants and barbiturates. Br.Med.J 1971; 4: 113.
5. Garey KW, Amsden GW, Johns CA. Possible interaction between imipramine and butalbital. Pharmacotherapy 1997; 17: 1041–1042.
6. Silverman G, Braithwaite R. Interaction of benzodiazepines with tricyclic antidepressants. Br.Med.J 1972; 4: 111.
7. Abdou FA. Elavil-librium combination. Am. J Psychiatry 1964; 120: 1204.

8. Beresford TP, Feinsilver DL, Hall RC. Adverse reactions to benzodiazepine-tricyclic antidepressant compound. *J Clin Psychopharmacol.* 1981; 1: 392–394.
9. Patat A, Klein MJ, Hucher M, Granier J. Acute effects of amitriptyline on human performance and interactions with diazepam. *Eur. J Clin Pharmacol.* 1988; 35: 585–592.
10. Gillette DW, Tannery LP. Beta blocker inhibits tricyclic metabolism. *J Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1994; 33: 223–224.
11. Hermann DJ, Krol TF, Dukes GE, et al. Comparison of verapamil, diltiazem, and labetalol on the bioavailability and metabolism of imipramine. *J Clin Pharmacol.* 1992; 32: 176–183.
12. Cotter PA. Asymptomatic tricyclic toxicity associated with diltiazem. *Irish Journal of Psychological Medicine* 1996; 13: 168–169.
13. Krahenbuhl S, Smith-Gamble V, Hoppel CL. Pharmacokinetic interaction between diltiazem and nortriptyline. *Eur. J Clin Pharmacol.* 1996; 49: 417–419.
14. Hillard JR, Vieweg WV. Marked sinus tachycardia resulting from the synergistic effects of marijuana and nortriptyline. *Am. J Psychiatry* 1983; 140: 626–627.
15. Kizer KW. Possible interaction of TCA and marijuana. *Ann Emerg. Med.* 1980; 9: 444.
16. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Case study: adverse effects of smoking marijuana while receiving tricyclic antidepressants. *J Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1997; 36: 45–48.
17. Brosen K, Kragh-Sorensen P. Concomitant intake of nortriptyline and carbamazepine. *Ther. Drug Monit.* 1993; 15: 258–260.
18. Jerling M, Bertilsson L, Sjoqvist F. The use of therapeutic drug monitoring data to document kinetic drug interactions: an example with amitriptyline and nortriptyline. *Ther. Drug Monit.* 1994; 16: 1–12.
19. Leinonen E, Lillsunde P, Laukkanen V, Ylitalo P. Effects of carbamazepine on serum antidepressant concentrations in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1991; 11: 313–318.
20. Bailey DN, Coffee JJ, Anderson B, Manoguerra AS. Interaction of tricyclic antidepressants with cholestyramine in vitro. *Ther. Drug Monit.* 1992; 14: 339–342.
21. Geeze DS, Wise MG, Stigelman WH, Jr. Doxepin-cholestyramine interaction. *Psychosomatics* 1988; 29: 233–236.
22. Spina E, Avenoso A, Campo GM, Caputi AP, Perucca E. Decreased plasma concentrations of imipramine and desipramine following cholestyramine intake in depressed patients. *Ther. Drug Monit.* 1994; 16: 432–434.
23. Abernethy DR, Todd EL. Doxepin-cimetidine interaction: increased doxepin bioavailability during cimetidine treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 1986; 6: 8–12.
24. Curry SH, DeVane CL, Wolfe MM. Cimetidine interaction with amitriptyline. *Eur. J Clin Pharmacol.* 1985; 29: 429–433.
25. Steiner E, Spina E. Differences in the inhibitory effect of cimetidine on desipramine metabolism between rapid and slow debrisoquin hydroxylators. *Clin Pharmacol. Ther.* 1987; 42: 278–282.
26. Brion S, Orssaud E, Chevalier JF, Plas J, Waroquaux O. [Interaction between cotrimoxazole and antidepressive agents]. *Encephale* 1987; 13: 0123–126.
27. Saarialho-Kere U, Julkunen H, Mattila MJ, Seppala T. Psychomotor performance of patients with rheumatoid arthritis: cross-over comparison of dextropropoxyphene, dextropropoxyphene plus amitriptyline, indomethacin, and placebo. *Pharmacol. Toxicol.* 1988; 63: 286–292.
28. Shorr RI, Griffin MR, Daugherty JR, Ray WA. Opioid analgesics and the risk of hip fracture in the elderly: codeine and propoxyphene. *J Gerontol.* 1992; 47: M111–M115.
29. Ciraulo DA, Barnhill J, Boxenbaum H. Pharmacokinetic interaction of disulfiram and antidepressants. *Am. J Psychiatry* 1985; 142: 1373–1374.
30. Maany I, Hayashida M, Pfeffer SL, Kron RE. Possible toxic interaction between disulfiram and amitriptyline. *Arch. Gen. Psychiatry* 1982; 39: 743–744.
31. MacCallum WA. Drug interactions in alcoholism treatment. *Lancet* 1969; 1: 313.
32. Wang JS, Wang W, Xie HG, Huang SL, Zhou HH. Effect of toleandomycin on the pharmacokinetics of imipramine in Chinese: the role of CYP3A. *Br. J Clin Pharmacol.* 1997; 44: 195–198.
33. Harding T. Fenfluramine dependence. *Br. Med. J* 1971; 3: 305.
34. Gannon RH, Anderson ML. Fluconazole-nortriptyline drug interaction. *Ann Pharmacother.* 1992; 26: 1456–1457.
35. Newberry DL, Bass SN, Mbanefo CO. A fluconazole/amitriptyline drug interaction in three male adults. *Clin Infect. Dis* 1997; 24: 270–271.
36. Aranow AB, Hudson JI, Pope HG, Jr., et al. Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am. J Psychiatry* 1989; 146: 911–913.
37. March JS, Moon RL, Johnston H. Fluoxetine-TCA interaction. *J Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1990; 29: 985–986.
38. Vandel S, Bertschy G, Bonin B, et al. Tricyclic antidepressant plasma levels after fluoxetine addition. *Neuropsychobiology* 1992; 25: 202–207.
39. Bertschy G, Vandel S, Vandel B, Allers G, Volmat R. Fluvoxamine-tricyclic antidepressant interaction. An accidental finding. *Eur. J Clin Pharmacol.* 1991; 40: 119–120.
40. Hartter S, Wetzell H, Hammes E, Hiemke C. Inhibition of antidepressant demethylation and hydroxylation by fluvoxamine in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 110: 302–308.
41. Maskall DD, Lam RW. Increased plasma concentration of imipramine following augmentation with fluvoxamine. *Am. J Psychiatry* 1993; 150: 1566.
42. Kadar D. Letter: Amitriptyline and isoproterenol: fatal drug combination. *Can. Med. Assoc. J* 1975; 112: 556–557.
43. Spina E, Avenoso A, Campo GM, Scordo MG, Caputi AP, Perucca E. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of imipramine and desipramine in healthy subjects. *Br. J Clin Pharmacol.* 1997; 43: 315–318.
44. Kosten TR, Gawin FH, Morgan C, Nelson JC, Jatlow P. Desipramine and its 2-hydroxy metabolite in patients taking or not taking methadone. *Am. J Psychiatry* 1990; 147: 1379–1380.
45. Maany I, Dhopes V, Arndt IO, Burke W, Woody G, O'Brien CP. Increase in desipramine serum levels associated with methadone treatment. *Am. J Psychiatry* 1989; 146: 1611–1613.
46. Cooper TB, Simpson GM. Concomitant imipramine and methylphenidate administration: a case report. *Am. J Psychiatry* 1973; 130: 721.
47. Wharton RN, Perel JM, Dayton PG, Malitz S. A potential clinical use for methylphenidate with tricyclic antidepressants. *Am. J Psychiatry* 1971; 127: 1619–1625.
48. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Imipramine disposition in users of oral contraceptive steroids. *Clin Pharmacol. Ther.* 1984; 35: 792–797.
49. Khurana RC. Estrogen-imipramine interaction. *JAMA* 1972; 222: 702–703.
50. Somani SM, Khurana RC. Mechanism of estrogen-imipramine interaction. *JAMA* 1973; 223: 560.
51. Albers LJ, Reist C, Helmeste D, Vu R, Tang SW. Paroxetine shifts imipramine metabolism. *Psychiatry Res.* 1996; 59: 189–196.
52. Alderman J, Preskorn SH, Greenblatt DJ, et al. Desipramine pharmacokinetics when coadministered with paroxetine or sertraline in extensive metabolizers. *J Clin Psychopharmacol.* 1997; 17: 284–291.
53. Weiner AL, Tilden FF, Jr., McKay CA, Jr. Serotonin syndrome: case report and review of the literature. *Conn. Med.* 1997; 61: 717–721.
54. Katz MR. Raised serum levels of desipramine with the antiarrhythmic propafenone. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 432–433.
55. Brosen K, Gram LF. Quinidine inhibits the 2-hydroxylation of imipramine and desipramine but not the demethylation of imipramine. *Eur. J Clin Pharmacol.* 1989; 37: 155–160.
56. Eap CB, Laurian S, Souche A, et al. Influence of quinidine on the pharmacokinetics of trimipramine and on its effect on the waking EEG of healthy volunteers. A pilot study on two subjects. *Neuropsychobiology* 1992; 25: 214–220.
57. Pfandl B, Morike K, Winne D, Schareck W, Breyer-Pfaff U. Stereoselective inhibition of nortriptyline hydroxylation in man by quinidine. *Xenobiotica* 1992; 22: 721–730.
58. Bechuk JM, Stewart DE. Drug interaction between rifampin and nortriptyline: a case report. *Int. J Psychiatry Med.* 1991; 21: 183–187.
59. Bertschy G, Vandel S, Perault MC. [A case of metabolic interaction: amitriptyline, fluoxetine, antitubercular agents]. *Therapie* 1994; 49: 509–512.
60. Alderman CP, Lee PC. Comment: Serotonin syndrome associated with combined sertraline-amitriptyline treatment. *Ann Pharmacother.* 1996; 30: 1499–1500.
61. Barros J, Asnis G. An interaction of sertraline and desipramine. *Am. J Psychiatry* 1993; 150: 1751.
62. Kurtz DL, Bergstrom RF, Goldberg MJ, Cerimele BJ. The effect of sertraline on the pharmacokinetics of desipramine and imipramine. *Clin Pharmacol. Ther.* 1997; 62: 145–156.
63. Boakes AJ, Laurence DR, Teoh PC, Barar FS, Benedikt LT, Prichard BN. Interactions between sympathomimetic amines and antidepressant agents in man. *Br. Med. J* 1973; 1: 311–315.
64. Svedmyr N. The influence of a tricyclic antidepressive agent (nortriptyline) on some of the circulatory effects of noradrenaline and adrenaline in man. *Life Sci.* 1968; 7: 77–84.
65. Mulgigama LD, Pare CM, Turner P, Wadsworth J, Witts DJ. Tyramine pressor responses and plasma levels during tricyclic antidepressant therapy. *Postgrad. Med. J* 1977; 53 Suppl 4: 30–34.
66. Serle DG. Amitriptyline and ephedrine in subarachnoid anaesthesia. *Anaesth. Intensive Care* 1985; 13: 214.
67. Bowers MB, Mazure CM GMZE. Tamoxifen-associated reduction in tricyclic antidepressant levels in blood. *Journal of Clinical Pharmacology* 1995; 15: 223–225.
68. Colantonio LA, Orson JM. Triiodothyronine thyrotoxicosis. Induction by desiccated thyroid and imipramine. *Am. J Dis Child* 1974; 128: 396–397.
69. Extein I. Case reports of L-triiodothyronine potentiation. *Am. J Psychiatry* 1982; 139: 966–967.
70. Prange AJ, Jr. Paroxysmal auricular tachycardia apparently resulting from combined thyroid-imipramine treatment. *Am. J Psychiatry* 1963; 119: 994–995.
71. John VA, Luscombe DK, Kemp H. Effects of age, cigarette smoking and the oral contraceptive on the pharmacokinetics of clomipramine and its desmethyl metabolite during chronic dosing. *J Int. Med. Res.* 1980; 8 Suppl 3: 88–95.
72. Perel JM, Hurwic MJ, Kanzler MB. Pharmacodynamics of imipramine in depressed patients. *Psychopharmacol. Bull.* 1975; 11: 16–18.
73. Perry PJ, Browne JL, Prince RA, Alexander B, Tsuang MT. Effects of smoking on nortriptyline plasma concentrations in depressed patients. *Ther. Drug Monit.* 1986; 8: 279–284.
74. Fu C, Katzman M, Goldbloom DS. Valproate/nortriptyline interaction. *J Clin Psychopharmacol.* 1994; 14: 205–206.
75. Granneman GR, Carlson G CJAWWSI. Modelling the extent of amitriptyline and nortriptyline metabolic inhibition during valproate coadministration. *Pharmacological research* 1994; 11, 10 suppl: 434.
76. Wong SL, Cavanaugh J, Shi H, Awni WM, Granneman GR. Effects of divalproex sodium on amitriptyline and nortriptyline pharmacokinetics. *Clin Pharmacol. Ther.* 1996; 60: 48–53.
77. Benazzi F. Venlafaxine-fluoxetine-nortriptyline interaction. *J Psychiatry Neurosci.* 1997; 22: 278–279.
78. Benazzi F. Anticholinergic toxic syndrome with venlafaxine-desipramine combination. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 36–37.

79. Benazzi F. Venlafaxine drug-drug interactions in clinical practice. *J Psychiatry Neurosci.* 1998; 23: 181–182.
80. Saiz-Ruiz J, Moral L. Delirium induced by association of propranolol and maprotiline. *J Clin Psychopharmacol.* 1988; 8: 77–78.
81. Tollefson G, Lesar T. Effect of propranolol on maprotiline clearance. *Am. J Psychiatry* 1984; 141: 148–149.
82. Weddige RL. Possible trazodone-pseudoephedrine toxicity: a case report. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 1985; 7: 204.
83. Nawishy S, Hathway N, Turner P. Interactions of anticonvulsant drugs with mianserin and nomifensine. *Lancet* 1981; 2: 871–872.
84. Richens A, Nawishy S, Trimble M. Antidepressant drugs, convulsions and epilepsy. *Br. J Clin Pharmacol.* 1983; 15 Suppl 2: 295S–298S.
85. Armstrong SC, Schweitzer SM. Delirium associated with paroxetine and benztropine combination. *Am. J Psychiatry* 1997; 154: 581–582.
86. Roth A, Akyol S, Nelson JC. Delirium associated with the combination of a neuroleptic, an SSRI, and benztropine. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 492–495.
87. Egberts AC, ter Borgh J, Brodie-Meijer CC. Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *Int. Clin Psychopharmacol.* 1997; 12: 181–182.
88. Hernandez AF, Montero MN, Pla A, Villanueva E. Fatal moclobemide overdose or death caused by serotonin syndrome? *J Forensic Sci.* 1995; 40: 128–130.
89. Mason BJ, Blackburn KH. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. *Ann Pharmacother.* 1997; 31: 175–177.
90. Evans M, Marwick P. Fluvoxamine and lithium: an unusual interaction. *Br. J Psychiatry* 1990; 156: 286.
91. Ohman R, Spigset O. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine-lithium interaction. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 263–264.
92. Benfield P, Ward A. Fluvoxamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986; 32: 313–334.
93. Nezelof S, Vandel P, Bonin B. Fluvoxamine interaction with fluindione: a case report. *Therapie* 1997; 52: 608–609.
94. Wagner W, Vause EW. Fluvoxamine. A review of global drug-drug interaction data. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 29 Suppl 1: 26–31.
95. Brosen K, Skjelbo E, Rasmussen BB, Poulsen HE, Loft S. Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P4501A2. *Biochem. Pharmacol.* 1993; 45: 1211–1214.
96. Spigset O, Carlborg L, Hedenmalm K, Dahlqvist R. Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol. Ther.* 1995; 58: 399–403.
97. Ciraulo DA, Shader RI. Fluoxetine drug-drug interactions. II. *J Clin Psychopharmacol.* 1990; 10: 213–217.
98. van Putten T, Shaffer I. Delirium associated with bupropion. *J Clin Psychopharmacol.* 1990; 10: 234.
99. Zubieta JK, Demitrack MA. Possible bupropion precipitation of mania and a mixed affective state. *J Clin Psychopharmacol.* 1991; 11: 327–328.
100. Lasher TA, Fleishaker JC, Steenwyk RC, Antal EJ. Pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluoxetine. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 104: 323–327.
101. Lemberger L, Rowe H, Bosomworth JC, Tenbarger JB, Bergstrom RF. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. *Clin Pharmacol. Ther.* 1988; 43: 412–419.
102. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Cotreau-Bibbo MM, Harmatz JS, Shader RI. Inhibitors of alprazolam metabolism in vitro: effect of serotonin-reuptake-inhibitor antidepressants, ketoconazole and quinidine. *Br. J Clin Pharmacol.* 1994; 38: 23–31.
103. Stoll AL, Cole JO, Lukas SE. A case of mania as a result of fluoxetine-marijuana interaction. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 280–281.
104. Christensen RC. Adverse interaction of paroxetine and cyproheptadine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 433–434.
105. Feder R. Reversal of antidepressant activity of fluoxetine by cyproheptadine in three patients. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 163–164.
106. Goldbloom DS, Kennedy SH. Adverse interaction of fluoxetine and cyproheptadine in two patients with bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 261–262.
107. Black PN. Probable interaction between fluoxetine and itraconazole. *Ann Pharmacother.* 1995; 29: 1048–1049.
108. Pollak PT, Sketris IS, MacKenzie SL, Hewlett TJ. Delirium probably induced by clarithromycin in a patient receiving fluoxetine. *Ann Pharmacother.* 1995; 29: 486–488.
109. Lear J, Burden AC. Fluoxetine side-effects mimicking hypoglycaemia. *Lancet* 1992; 339: 1296.
110. Barrett J, Meehan O, Fahy T. SSRI and sympathomimetic interaction. *Br. J Psychiatry* 1996; 168: 253.
111. Glue P, Blue P. SSRI and sympathomimetic interaction. *Br. J Psychiatry* 1996; 168: 653.
112. Coplan JD, Gorman JM. Detectable levels of fluoxetine metabolites after discontinuation: an unexpected serotonin syndrome. *Am. J Psychiatry* 1993; 150: 837.
113. Feighner JP, Boyer WF, Tyler DL, Neborsky RJ. Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 222–225.
114. Sternbach H. Danger of MAOI therapy after fluoxetine withdrawal. *Lancet* 1988; 2: 850–851.
115. Hansen TE, Dieter K, Keepers GA. Interaction of fluoxetine and pentazocine. *Am. J Psychiatry* 1990; 147: 949–950.
116. Steiner W, Fontaine R. Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and L-tryptophan: five case reports. *Biol. Psychiatry* 1986; 21: 1067–1071.
117. Priskorn M, Larsen F, Segonzac A, Moulin M. Pharmacokinetic interaction study of citalopram and cimetidine in healthy subjects. *Eur. J Clin Pharmacol.* 1997; 52: 241–242.
118. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Takke U, Vuori E. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet* 1993; 342: 1419.
119. Soutullo CA, McElroy SL, Keck PE, Jr. Hypomania associated with mirtazapine augmentation of sertraline. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 320.
120. Bhatara VS, Bandettini FC. Possible interaction between sertraline and tranylcypromine. *Clin Pharm.* 1993; 12: 222–225.
121. Graber MA, Hoehns TB, Perry PJ. Sertraline-phenelzine drug interaction: a serotonin syndrome reaction. *Ann Pharmacother.* 1998; 32: 732–735.
122. Keltner N, Harris CP. Serotonin syndrome: a case of fatal SSRI/MAOI interaction. *Perspect. Psychiatr. Care* 1994; 30: 26–31.
123. Harvey AT, Burke M. Comment on: the serotonin syndrome associated with paroxetine, an over-the-counter cold remedy, and vascular disease. *Am. J Emerg. Med.* 1995; 13: 605–607.
124. Skop BP, Finkelstein JA, Mareth TR, Magoon MR, Brown TM. The serotonin syndrome associated with paroxetine, an over-the-counter cold remedy, and vascular disease. *Am. J Emerg. Med.* 1994; 12: 642–644.
125. Askinazi C. SSRI treatment of depression with comorbid cardiac disease. *Am. J Psychiatry* 1996; 153: 135–136.
126. Bannister SJ, Houser VP, Hulse JD, Kisicki JC, Rasmussen JG. Evaluation of the potential for interactions of paroxetine with diazepam, cimetidine, warfarin, and digoxin. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 1989; 350: 102–106.
127. Greb WH, Buscher G, Dierdorf HD, Koster FE, Wolf D, Mellows G. The effect of liver enzyme inhibition by cimetidine and enzyme induction by phenobarbitone on the pharmacokinetics of paroxetine. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 1989; 350: 95–98.
128. Ozdemir V, Naranjo CA, Herrmann N, Reed K, Sellers EM, Kalow W. Paroxetine potentiates the central nervous system side effects of perphenazine: contribution of cytochrome P4502D6 inhibition in vivo. *Clin Pharmacol. Ther.* 1997; 62: 334–347.
129. Benazzi F. Dangerous interaction with nefazodone added to fluoxetine, desipramine, venlafaxine, valproate and clonazepam combination therapy. *J Psychopharmacol.* 1997; 11: 190–191.
130. John L, Perreault MM, Tao T, Blew PG. Serotonin syndrome associated with nefazodone and paroxetine. *Ann Emerg. Med.* 1997; 29: 287–289.
131. Benazzi F. Severe anticholinergic side effects with venlafaxine-fluoxetine combination. *Can. J Psychiatry* 1997; 42: 980–981.
132. Bhatara VS, Magnus RD, Paul KL, Preskorn SH. Serotonin syndrome induced by venlafaxine and fluoxetine: a case study in polypharmacy and potential pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms. *Ann Pharmacother.* 1998; 32: 432–436.
133. Ereshefsky L. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol.* 1996; 16: 37S–50S.
134. Mekler G, Woggon B. A case of serotonin syndrome caused by venlafaxine and lithium. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 272–273.
135. Heisler MA, Guidry JR, Arnecke B. Serotonin syndrome induced by administration of venlafaxine and phenelzine. *Ann Pharmacother.* 1996; 30: 84.
136. Hodgman MJ, Martin TG, Krenzlok EP. Serotonin syndrome due to venlafaxine and maintenance tranylcypromine therapy. *Hum. Exp. Toxicol.* 1997; 16: 14–17.
137. Klynsner R, Larsen JK, Sorensen P, Hyllested M, Pedersen BD. Toxic interaction of venlafaxine and isocarboxazide. *Lancet* 1995; 346: 1298–1299.
138. Jack RA, Daniel DG. Possible interaction between phenelzine and amantadine. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984; 41: 726.
139. Domino EF, Sullivan TS, Luby ED. Barbiturate intoxication in a patient treated with a MAO inhibitor. *Am. J Psychiatry* 1962; 118: 941–943.
140. Macleod I. Fatal reaction to phenelzine. *Br. Med. J* 1965; 5449:1554.
141. Amrein R, Guntert TW, Dingemanse J, Lorscheid T, Stabl M, Schmid-Burgk W. Interactions of moclobemide with concomitantly administered medication: evidence from pharmacological and clinical studies. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 106 Suppl: S24–S31.
142. Eppel AB. Interaction between clonazepam and phenelzine. *Can. J Psychiatry* 1990; 35: 647.
143. Macleod DM. Chorea induced by tranquilizers. *Lancet* 1964; 41: 388–389.
144. Dillon H, Leopold RL. Acute cerebro-vascular symptoms produced by an antidepressant. *Am. J Psychiatry* 1965; 121: 1012–1014.
145. Howarth E. Possible synergistic effects of the new thymoleptics in connection with poisoning. *J Ment. Sci.* 1961; 107: 100–103.
146. Tordoff SG, Stubbings JF, Linter SP. Delayed excitatory reaction following interaction of cocaine and monoamine oxidase inhibitor (phenelzine). *Br. J Anaesth.* 1991; 66: 516–518.
147. Kahn DA. Possible toxic interaction between cyproheptadine and phenelzine. *Am. J Psychiatry* 1987; 144: 1242–1243.
148. Katz RJ, Rosenthal M. Adverse interaction of cyproheptadine with serotonergic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 314–315.
149. Zubieta JK, Demitrack MA. Depression after cyproheptadine: MAO treatment. *Biol. Psychiatry* 1992; 31: 1177–1178.
150. Rivers N HB. Possible lethal reaction between Nardil and dextromethorphan. *Canadian Medical Association Journal* 1970; 103: 85.
151. Shamsie SJ, Barriga C. The hazards of use of monoamine oxidase inhibitors in disturbed adolescents. *Can. Med. Assoc. J* 1971; 104: 715.
152. Garbutt JC. Potentiation of propoxyphene by phenelzine. *Am. J Psychiatry* 1987; 144: 251–252.

153. Zornberg GL, Hegarty JD. Adverse interaction between propoxyphene and phenelzine. *Am. J Psychiatry* 1993; 150: 1270–1271.
154. Bernstein AE. Drug interaction. *Hosp. Community Psychiatry* 1990; 41: 806–807.
155. Stancer HC. Tardive dyskinesia not associated with neuroleptics. *Am. J Psychiatry* 1979; 136: 727.
156. Reggev A, Vollhardt BR. Bradycardia induced by an interaction between phenelzine and beta blockers. *Psychosomatics* 1989; 30: 106–108.
157. Berkowitz BA, Spector S, Pool W. The interaction of caffeine, theophylline and theobromine with monoamine oxidase inhibitors. *Eur. J Pharmacol.* 1971; 16: 315–321.
158. Kline NS. Psychopharmaceuticals: effects and side effects. *Bull. World Health Organ* 1959; 21: 397–410.
159. Bazire SR. Sudden death associated with switching monoamine oxidase inhibitors. *Drug Intell. Clin Pharm.* 1986; 20: 954–956.
160. Pare CM, Al Mousawi M, Sandler M, Glover V. Attempts to attenuate the, 'cheese effect'. Combined drug therapy in depressive illness. *J Affect. Disord.* 1985; 9: 137–141.
161. Barry BJ. Adverse effects of MAO inhibitors with narcotics reversed with naloxone. *Anaesth. Intensive Care* 1979; 7: 194.
162. Jenkins LC, Graves HB. Potential hazards of psychoactive drugs in association with anaesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J* 1965; 12: 121–128.
163. Meyer D, Halfin V. Toxicity secondary to meperidine in patients on monoamine oxidase inhibitors: a case report and critical review. *J Clin Psychopharmacol.* 1981; 1: 319–321.
164. Shee JC. Dangerous potentiation of pethidine by iproniazid, and its treatment. *Br. Med. J* 1960; 5197: 507–509.
165. Virgan IM. Dangerous potentiation of meperidine hydrochloride by pargyline hydrochloride by pargyline hydrochloride. *JAMA* 1964; 187: 953–954.
166. Barsa JA, Saunders JC. A comparative study of tranlylcypromine and paraglyline. *Psychopharmacologia.* 1964; 6: 295–298.
167. McQueen EG. New Zealand committee on adverse drug reactions: fourteenth annual report 1979. *N. Z. Med. J* 1980; 91: 226–229.
168. Elis J, Laurence DR, Mattie H, Prichard BN. Modification by monoamine oxidase inhibitors of the effect of some sympathomimetics on blood pressure. *Br. Med. J* 1967; 2: 75–78.
169. Harrison WM, McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin F. MAOIs and hypertensive crises: the role of OTC drugs. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 64–65.
170. Boyer WF, Lake CR. Interaction of phenelzine and sulfoxazole. *Am. J Psychiatry* 1983; 140: 264–265.
171. Dixon CM, Park GR, Tarbit MH. Characterization of the enzyme responsible for the metabolism of sumatriptan in human liver. *Biochem. Pharmacol.* 1994; 47: 1253–1257.
172. Horwitz D, Goldberg LI, Sjoerdsma JA. Increased blood pressure responses to dopamine and norepinephrine produced by monoamine oxidase inhibitors in man. *J Lab Clin Med.* 1960; 56: 747–753.
173. Lloyd JT, Walker DR. Death after combined dexamphetamine and phenelzine. *Br. Med. J* 1965; 5454: 168–169.
174. Simpson LL. Mechanism of the adverse interaction between monoamine oxidase inhibitors and amphetamine. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1978; 205: 392–399.
175. Ayd FJ, Jr. Toxic somatic and psychopathologic reactions to antidepressant drugs. *J Neuropsychiatr.* 1961; 2(Suppl 1): 119–122.
176. Ponto LB, Perry PJ, Liskow BI, Seaba HH. Drug therapy reviews: tricyclic antidepressant and monoamine oxidase inhibitor combination therapy. *Am. J Hosp. Pharm.* 1977; 34: 954–961.
177. Alvine G, Black DW, Tsuang D. Case of delirium secondary to phenelzine/L-tryptophan combination. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 311.
178. Levy AB, Bucher P, Volotato N. Myoclonus, hyperreflexia and diaphoresis in patients on phenelzine-tryptophan combination treatment. *Can. J Psychiatry* 1985; 30: 434–436.
179. Pope HG, Jr., Jonas JM, Hudson JI, Kafka MP. Toxic reactions to the combination of monoamine oxidase inhibitors and tryptophan. *Am. J Psychiatry* 1985; 142: 491–492.
180. Hannah P, Glover V, Sandler M. Tyramine in wine and beer. *Lancet* 1988; 1: 879.
181. Tailor SA, Shulman KI, Walker SE, Moss J, Gardner D. Hypertensive episode associated with phenelzine and tap beer-a reanalysis of the role of pressor amines in beer. *J Clin Psychopharmacol.* 1994; 14: 5–14.
182. Thakore J, Dinan TG, Kelleher M. Alcohol-free beer and the irreversible monoamine oxidase inhibitors. *Int. Clin Psychopharmacol.* 1992; 7: 59–60.
183. Blackwell B, Marley E, Price J, Taylor D. Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuffs. *Br. J Psychiatry* 1967; 113: 349–365.
184. Sadusk JF, Jr. The physician and the food and drug administration. *JAMA* 1964; 190: 907–909.
185. Lefebvre H, Noblet C, Moore N, Wolf LM. Pseudo-phaeochromocytoma after multiple drug interactions involving the selective monoamine oxidase inhibitor selegiline. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1995; 42: 95–98.
186. Schoerlin MP, Mayersohn M, Hoels B, Eggers H, Dellenbach M, Pfeifen JP. Cimetidine alters the disposition kinetics of the monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide. *Clin Pharmacol. Ther.* 1991; 49: 32–38.
187. Correa FJ, Eiser AR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and lithium toxicity. *Am. J Med.* 1992; 93: 108–109.
188. Douste-Blazy P, Rostin M, Livarek B, Tordjman E, Montastruc JL, Galinier F. Angiotensin converting enzyme inhibitors and lithium treatment. *Lancet* 1986; 1: 1448.
189. Pulik M, Lida H. [Interaction of lithium and angiotensin-converting enzyme inhibitors]. *Presse Med.* 1988; 17: 755.
190. Sylvester RK, Leitch J, Granum C. Does acyclovir increase serum lithium levels? *Pharmacotherapy* 1996; 16: 466–468.
191. Evans RL, Nelson MV, Melethil S, Townsend R, Hornstra RK, Smith RB. Evaluation of the interaction of lithium and alprazolam. *J Clin Psychopharmacol.* 1990; 10: 355–359.
192. Kocerginski D, Kennedy SH, Swinson RP. Clonazepam and lithium – a toxic combination in the treatment of mania? *Int. Clin Psychopharmacol.* 1989; 4: 195–199.
193. Naylor GJ, McHarg A. Profound hypothermia on combined lithium carbonate and diazepam treatment. *Br. Med. J* 1977; 2: 22.
194. Jefferson JW. Lithium tremor and caffeine intake: two cases of drinking less and shaking more. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 72–73.
195. Mester R, Toren P, Mizrahi I, Wolmer L, Karni N, Weizman A. Caffeine withdrawal increases lithium blood levels. *Biol. Psychiatry* 1995; 37: 348–350.
196. Thomsen K, Schou M. Renal lithium excretion in man. *Am. J Physiol* 1968; 215: 823–827.
197. Dubovsky SL, Franks RD, Allen S. Verapamil: a new antimanic drug with potential interactions with lithium. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 371–372.
198. Price WA, Giannini AJ. Neurotoxicity caused by lithium-verapamil synergism. *J Clin Pharmacol.* 1986; 26: 717–719.
199. Weinrauch LA, Belok S, D'Elia JA. Decreased serum lithium during verapamil therapy. *Am. Heart J* 1984; 108: 1378–1380.
200. Ghose K. Interaction between lithium and carbamazepine. *Br. Med. J* 1980; 280: 1122.
201. Shukla S, Godwin CD, Long LE, Miller MG. Lithium-carbamazepine neurotoxicity and risk factors. *Am. J Psychiatry* 1984; 141: 1604–1606.
202. Steckler TL. Lithium- and carbamazepine-associated sinus node dysfunction: nine-year experience in a psychiatric hospital. *J Clin Psychopharmacol.* 1994; 14: 336–339.
203. Desvilles M, Sevestre P. [Paradoxical effect of the combination of lithium and sulfamethoxazole-trimethoprim]. *Nouv. Presse Med.* 1982; 11: 3267–3268.
204. Edwards IR. Medicine Adverse Reactions Committee: eighteenth annual report, 1983. *N. Z. Med. J* 1984; 97: 729–732.
205. Albuqrek D, Moran DS, Epstein Y. A depressed workman with heatstroke. *Lancet* 1996; 347: 1016.
206. Muly EC, McDonald W, Steffens D, Book S. Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium. *Am. J Psychiatry* 1993; 150: 1565.
207. Salama AA, Shafey M. A case of severe lithium toxicity induced by combined fluoxetine and lithium carbonate. *Am. J Psychiatry* 1989; 146: 278.
208. Kerry RJ, Ludlow JM, Owen G. Diuretics are dangerous with lithium. *Br. Med. J* 1980; 281: 371.
209. Oh TE. Furosemide and lithium toxicity. *Anaesth. Intensive Care* 1977; 5: 60–62.
210. Thornton WE, Pray BJ. Lithium intoxication: a report of two cases. *Can. Psychiatr. Assoc. J* 1975; 20: 281–282.
211. Emilien G, Maloteaux JM. 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.
212. Goldman SA. Lithium and neuroleptics in combination: is there enhancement of neurotoxicity leading to permanent sequelae? *J Clin Pharmacol.* 1996; 36: 951–962.
213. Goldman SA. Lithium and neuroleptics in combination: the spectrum of neurotoxicity [corrected]. *Psychopharmacol. Bull.* 1996; 32: 299–309.
214. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, et al. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991; 83: 193–198.
215. Shopsis B, Shenkman L, Blum M, Hollander CS. Iodine and lithium-induced hypothyroidism. Documentation of synergism. *Am. J Med.* 1973; 55: 695–699.
216. Spaulding SW, Burrow GN, Ramey JN, Donabedian RK. Effect of increased iodine intake on thyroid function in subjects on chronic lithium therapy. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 1977; 84: 290–296.
217. Perlman BB. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. *Lancet* 1990; 335: 416.
218. Hendy MS, Dove AF, Arblaster PG. Mazindol-induced lithium toxicity. *Br. Med. J* 1980; 280: 684–685.
219. Byrd GJ. Letter: Methylidopa and lithium carbonate: suspected interaction. *JAMA* 1975; 233: 320.
220. Yassa R. Lithium-methylidopa interaction. *CMAJ.* 1986; 134: 141–142.
221. Byrd GJ. Lithium carbonate and methylidopa: apparent interaction in man. *Clin Toxicol.* 1977; 11: 1–4.
222. Teicher MH, Altesman RI, Cole JO, Schatzberg AF. Possible nephrotoxic interaction of lithium and metronidazole. *JAMA* 1987; 257: 3365–3366.
223. Bailey CE, Stewart JT, McElroy RA. Ibuprofen-induced lithium toxicity. *South. Med. J* 1989; 82: 1197.
224. Kerry RJ, Owen G, Michaelson S. Possible toxic interaction between lithium and piroxicam. *Lancet* 1983; 1: 418–419.
225. Ragheb M, Ban TA, Buchanan D, Frolich JC. Interaction of indomethacin and ibuprofen with lithium in manic patients under a steady-state lithium level. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 397–398.
226. Sobanski T, Bagli M, Laux G, Rao ML. Serotonin syndrome after lithium add-on medication to paroxetine. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 106–107.

227. MacCallum WA. Interaction of lithium and phenytoin. *Br. Med. J* 1980; 280: 610–611.
228. Spiers J HS. Severe lithium toxicity with normal serum concentrations. *British Medical Journal* 1978; 1: 185.
229. Becker D. Lithium and propranolol: possible synergism? *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 473.
230. Baer L, Platman SR, Kassir S, Fieve RR. Mechanisms of renal lithium handling and their relationship to mineralocorticoids: a dissociation between sodium and lithium ions. *J Psychiatr. Res.* 1971; 8: 91–105.
231. Hurtig HI, Dyson WL. Letter: Lithium toxicity enhanced by diuresis. *N. Engl. J Med.* 1974; 290: 748–749.
232. Platman SR, Fieve RR. Lithium retention and excretion. The effect of sodium and fluid intake. *Arch. Gen. Psychiatry* 1969; 20: 285–289.
233. McGennis AJ. Lithium carbonate and tetracycline interaction. *Br. Med. J* 1978; 1: 1183.
234. Miller SC. Doxycycline-induced lithium toxicity. *J Clin Psychopharmacol.* 1997; 17: 54–55.
235. Cook BL, Smith RE, Perry PJ, Calloway RA. Theophylline-lithium interaction. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 278–279.
236. Perry PJ, Calloway RA, Cook BL, Smith RE. Theophylline precipitated alterations of lithium clearance. *Acta Psychiatr. Scand.* 1984; 69: 528–537.
237. Sierles FS, Ossowski MG. Concurrent use of theophylline and lithium in a patient with chronic obstructive lung disease and bipolar disorder. *Am. J Psychiatry* 1982; 139: 117–118.
238. Crabtree BL, Mack JE, Johnson CD, Amyx BC. Comparison of the effects of hydrochlorothiazide and furosemide on lithium disposition. *Am. J Psychiatry* 1991; 148: 1060–1063.
239. Jefferson JW, Kalin NH. Serum lithium levels and long-term diuretic use. *JAMA* 1979; 241: 1134–1136.
240. Poust RI, Mallinger AG, Mallinger J, Himmelhoch JM, Neil JF, Hanin I. Effect of chlorothiazide on the pharmacokinetics of lithium in plasma and erythrocytes. *Psychopharmacol. Commun.* 1976; 2: 273–284.
241. Fava S, Galizia AC. Neuroleptic malignant syndrome and lithium carbonate. *J Psychiatry Neurosci.* 1995; 20: 305–306.
242. Kojima H, Terao T, Yoshimura R. Serotonin syndrome during clomipramine and lithium treatment. *Am. J Psychiatry* 1993; 150: 1897.
243. Rosenberg PB, Pearlman CA. NMS-Like syndrome with a lithium/doxepin combination. *J Clin Psychopharmacol.* 1991; 11: 75–76.