

## **Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań farmakoterapii depresji** ***Risk factors of adverse antidepressant reactions during pharmacotherapy of depression***

**Justyna Palacz, Piotr Milejski, Magdalena Hurkacz, Anna Wiela-Hojeńska**

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

### **Streszczenie**

Depresja należy do chorób stanowiących poważny problem współczesnej opieki zdrowotnej. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia co najmniej 350 milionów osób cierpi z jej powodu. Znacznemu pogorszeniu ulega jakość życia chorych, co u ok. 15% prowadzi do samobójstw. Czyni to zaburzenia depresyjne chorobą, której nie należy lekceważyć, a osoby dotknięte tym schorzeniem powinny być objęte efektywnym i bezpiecznym leczeniem, które w znacznej mierze opiera się na stosowaniu leków przeciwdepresyjnych. Jego optymalizacja i indywidualizacja wymaga uwzględniania czynników ryzyka wystąpienia niepożądanych działań leków przeciwdepresyjnych. Należą do nich: starszy wiek pacjenta, płeć żeńska, polimorfizm genetyczny, otyłość, schorzenia wątroby, nerek, układu krążenia oraz interakcje z innymi lekami, suplementami diety, lekami ziołowymi oraz składnikami pożywienia. (*Farm Współ 2015; 8: 1-12*)

*Słowa kluczowe: niepożądane działania, leki przeciwdepresyjne, czynniki ryzyka, polimorfizm genetyczny farmakokinetyka, interakcje*

### **Summary**

Nowadays, depressive disorders constitute a major problem for the health care. According to World Health Organization data at least 350 million people worldwide suffer from depression. In patients with depression the quality of life significantly deteriorates, which leads to suicide of approximately 15% of patients with depression. This makes depressive disorders a serious disease, which should not be underestimated. Therefore, therapy of depression, which mainly consists of the use of antidepressants, should be effective and safe. Optimization and individualization of pharmacotherapy requires taking into account the risk factors for adverse effects of antidepressants such as: older age, female gender, genetic polymorphism, obesity, liver, kidney and cardiovascular diseases and antidepressants' interactions with other medicines, dietary supplements, herbal medicines and food ingredients. (*Farm Współ 2015; 8: 1-12*)

*Keywords: adverse effects, antidepressants, risk factors, genetic polymorphism, pharmacokinetics, interactions*

Depresja należy do ciężkich chorób stanowiących poważny problem współczesnej opieki zdrowotnej. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia co najmniej 350 milionów osób cierpi z jej powodu [1]. W badaniu EZOP Polska, oceniającym po raz pierwszy w naszym kraju, stan zdrowia psychicznego Polaków wykazano, że u 3% osób w wieku produkcyjnym wystąpił w ciągu życia przynajmniej jeden epizod depresyjny

o dowolnym nasileniu. Złożoność etiopatogenezy i różnorodność obserwowanych objawów zarówno podstawowych (osiowych – depresyjny nastrój, lęk, anhedonia), jak i wtórnych mniej specyficznych (m.in.: urojenia hipochondryczne, winy, dysfunkcje w sferze socjalnej, brak chęci do życia) sprawia, że jest ona często niedodiagnozowana. Znacznemu pogorszeniu ulega jakość życia chorych, co u ok. 15% prowadzi do

samobójstw. Wykazano, że zaburzenia depresyjne często współwystępują z innymi schorzeniami, zwłaszcza nowotworowymi, układu pokarmowego, oddechowego (przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, zespołem bezdechu nocnego), ruchu, udarami, cukrzycą, chorobami tarczycy, przysadki, nadnerczy, chorobą Parkinsona i chorobą Alzheimerera, niedoborami witamin B<sub>12</sub> i D, chorobą wieńcową, toczniem układowym, stwardnieniem rozsianym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, infekcją HIV, boreliozą. Leczenie obejmuje psycho- i farmakoterapię [2,3]. Jego optymalizacja i indywidualizacja wymaga uwzględniania czynników ryzyka wystąpienia niepożądanych działań leków przeciwdepresyjnych (LPD). Należą do nich: starszy wiek pacjenta, płeć żeńska, polimorfizm genetyczny, otyłość, schorzenia wątroby, nerek, układu krążenia oraz interakcje z innymi lekami, suplementami diety, lekami ziołowymi oraz składnikami pożywienia.

Depresję u osób starszych nierzadko traktuje się jako naturalne, związane z wiekiem następstwo chorób somatycznych, dlatego wiele z nich nie otrzymuje odpowiedniego leczenia. Konsekwencje są poważne, dwukrotnie zwiększa się niebezpieczeństwo chorób układu krążenia, w tym ostrych incydentów wieńcowych, wzrasta śmiertelność z powodu samobójstw oraz zaniechania terapii, efekty rehabilitacji ulegają pogorszeniu. Pacjenci częściej korzystają z usług opieki zdrowotnej, uzależniają się od leków uspokajających i nasennych, a także od alkoholu. Narasta ich niepełnosprawność.

Farmakoterapia depresji w wieku podeszłym w porównaniu z leczeniem osób młodszych, obarczona jest ryzykiem częstszego występowania powikłań, jak również ich większym natężeniem. Stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) jest znacznie ograniczone ich działaniami niepożądanymi związanymi z wpływem na receptory muskarynowe: działanie cholinolityczne – wysychanie błon śluzowych, zaburzenia w oddawaniu moczu, zaburzenia akomodacji, nasilenie objawów jaskry, tachykardia, zaburzenia świadomości; histaminowe: senność, sedacja, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, przyrost masy ciała oraz podobne  $\alpha_1$ -adrenergiczne: senność, sedacja, zmniejszenie ciśnienia. Lekiem chętnie stosowanym u osób w wieku podeszłym jest mianseryna – czteropierścieniowy lek przeciwdepresyjny. Jej skuteczność działania jest porównywalna z TLPD, ale objawy niepożądane są mniej nasilone. Może jednak wystąpić ośrodkowy zespół cholinolityczny manifestujący się zaburzeniami świadomości. Obecnie stosuje się wiele leków z grupy

selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. Powikłaniami ich terapii są: nudności i biegunka obserwowane najczęściej przy podawaniu sertraliny, suchość w jamie ustnej związana z leczeniem sertralina i paroksetyną, bóle głowy, jadłowstręt, lęk, nerwowość, objawy pozapiramidowe, zaburzenia erekcji i ejakulacji jako następstwo przyjmowania fluoksetyny. W trakcie terapii moklobemidem – odwracalnym inhibitorem monoaminoksydazy A występują nudności, zawroty głowy i zaburzenia snu. Stąd należy unikać jego stosowania w godzinach popołudniowych. Wśród działań niepożądanych leczenia wenlafaksyną i milnacipranem – lekami hamującymi wybiórczo wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny należy wymienić: zmniejszenie łaknienia, nudności, bóle głowy, suchość w jamie ustnej, wzmożoną potliwość, niepokój oraz lęk. Głównym objawem niepożądanym mirtazapiny – leku powodującego wzrost wydzielania noradrenaliny i charakteryzującego się działaniem serotoninergicznym jest sedacja. Tianeptyna może nasilać objawy lęku i dlatego u osób w wieku podeszłym zaleca się zmniejszanie jej dawki [4].

Zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki leków przeciwdepresyjnych związane są z procesem starzenia się organizmu, istnieniem chorób somatycznych i neurodegeneracyjnych oraz równoczesnym stosowaniem kilku leków – dostępnych z przepisu lekarza oraz nabywanych bez recepty. Szacuje się, że zjawisko polipragmazji dotyczy 20-50% pacjentów geriatrycznych. Prowadzi ono do zmniejszenia efektywności i zwiększenia toksyczności leczenia. Polifarmakoterapia zwiększa ryzyko wystąpienia niepożądanych interakcji leków, a u osób powyżej 65 r.ż. zagrożenie to jest dwukrotnie większe niż u młodszych pacjentów. Przykładowo, wystąpienie objawów antycholinergicznym, w tym dotyczących czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) może być spowodowane łączeniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków wykazujących nieznaczne działanie cholinolityczne, takich jak: hydrochlorotiazyd, kaptopril, niefedypina. U starszych współistnienie kilku schorzeń przewlekłych prowadzi do obniżenia tolerancji na stosowane środki lecznicze [5-9].

Zaburzenia losów leków przeciwdepresyjnych u osób po 65 r.ż. dotyczą zwłaszcza etapów dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Zwiększa się u nich zawartość tkanki tłuszczowej, czego konsekwencją jest zwiększenie objętości dystrybucji leków lipofilnych (w tym większości leków psychotropowych), wydłużenie ich biologicznego okresu półtrwania ( $t_{0,5}$ ) oraz

kumulacja w organizmie, prowadząca do poważnych niepożądanych działań. Wzrasta też stężenie kwasnej  $\alpha_1$ -glikoproteiny wiążącej m.in. amitryptylinę, imipraminę oraz mianserynę, co może spowodować osłabienie ich działania. Ważnym zagadnieniem wpływającym na rozmieszczenie leków przeciwdepresyjnych w organizmie jest zmniejszona funkcjonalność bariery krew-mózg (*blood-brain barrier*, BBB) u osób starszych, zwłaszcza przy towarzyszących chorobach organicznych OUN i neurodegeneracyjnych. Następstwem może być zwiększona wrażliwość na te leki wymienionej populacji.

Zmniejsza się masa wątroby oraz jej ukrwienie, osłabieniu ulega aktywność enzymów wątrobowych biorących udział w procesach I fazy metabolizmu, zwłaszcza utleniania. Prowadzi to do zmniejszenia klirensu wątrobowego i wydłużenia biologicznego okresu półtrwania leków, których biotransformacja zachodzi z udziałem m.in. izoenzymu CYP2D6: amitryptyliny, klomipraminy, fluoksetyny, wenlafaksyny, co skutkuje zwiększonym ich stężeniem we krwi, a w konsekwencji możliwością wystąpienia niepożądanych działań. Można ich uniknąć zmniejszając inicjującą dawkę leku. Zmiany aktywności enzymów mikrosomalnych mogą być również spowodowane współistniejącymi chorobami, polimorfizmem genetycznym oraz interakcjami leków.

W wieku podeszłym zmniejsza się masa nerek oraz ich ukrwienie. Obniża się również efektywność filtracji kłębuszkowej, wydzielania kanalikowego oraz wchłaniania zwrotnego, a zwiększa ryzyko powikłań np. stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych powoduje wzrost ryzyka kardi toksyczności ich hydroksymetabolitów. Wydalanie nerkowe zaburzą również choroby współistniejące np. zastoinowa niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. U pacjentów geriatrycznych należy zatem dostosowywać dawki leków usuwanych z organizmu drogą nerkową na podstawie aktualnej wartości klirensu kreatyniny [5,9,10].

Udowodniono, że u pacjentów powyżej 65 r.ż. w porównaniu z osobami młodszymi (< 40 r.ż.) stężenie w osoczu obliczone na podstawie dawki skorygowanej (stosunek stężenie:dawka) jest dwukrotnie większe dla następujących leków przeciwdepresyjnych: paroksetyny, fluwoksaminy, citalopramu, escitalopramu i nortryptyliny, a 1,5-razy większe dla: wenlafaksyny, mianseryny, mirtazapiny, amitryptyliny, klomipraminy, sertraliny i duloksetyny. Dla ośmiu spośród tych tymoleptyków (escitalopramu, citalopramu, fluwoksaminy, paroksetyny, klomipraminy, duloksetyny, mirtazapiny, wenla-

faksyny) w grupie starszych osób odnotowano większe bezwzględne wartości ich stężeń w osoczu [6]. Z kolei dla takich leków przeciwdepresyjnych jak: bupropion, trazodon, wenlafaksyna, deswenlafaksyna, citalopram, escitalopram, sertralina, amitryptylina, doksepina, imipramina, nortryptylina, mirtazapina i duloksetyna udowodniono zmniejszenie wartości klirensu całkowitego w populacji geriatrycznej [7].

W wyniku starzenia się organizmu dochodzi również do zmian właściwości farmakodynamicznych substancji leczniczych. Inna jest ilość neuroprzekazników, liczebność i wrażliwość receptorów. Zmniejsza się neuroplastyczność OUN, działanie leków przeciwdepresyjnych może wystąpić z opóźnieniem w porównaniu do młodszych chorych. Do gorszej odpowiedzi na niektóre leki przeciwdepresyjne może się przyczyniać spadek funkcjonalności układu noradrenergicznego (np. obniżenie aktywności hydroksylazy tyrozynowej) i serotonergicznego (np. mniejsze ilości transportera serotoniny) [5,10].

Populacja geriatryczna jest bardziej podatna na działanie cholinolityczne zarówno obwodowe, jak i ośrodkowe LPD m.in. paroksetyny i TPLD, co tłumaczy się m.in.: zmniejszoną liczbą neuronów cholinergicznych oraz obniżonym stężeniem acetylocholiny wskutek zwiększenia aktywności acetylocholinoesterazy [5].

Wiek podeszły jest także czynnikiem ryzyka wystąpienia bardziej nasilonych niepożądanych działań LPD dotyczących czynności układu krążenia, takich jak hipotonia ortostatyczna, czy zagrażające życiu arytmie komorowe spowodowane wydłużeniem odcinka QT. Nagły spadek ciśnienia, szczególnie przy pionizacji ciała, może prowadzić do poważnych w konsekwencjach upadków i złamań. Jego przyczyną jest zaburzona czynność układu autonomicznego oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron [3,9]. Obniżona jest także wrażliwość baroreceptorów i elastyczność naczyń. Hipotonię ortostatyczną może wywołać wiele leków przeciwdepresyjnych m.in.: TLPD (większym ryzykiem obarczone są aminy III-rzędowe niż II-rzędowe), I-MAO, mianseryna. Wydłużenie odstępu QT może pojawić się w przebiegu terapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, citalopramem lub escitalopramem. Oprócz podeszłego wieku czynnikami ryzyka gwałtownego spadku ciśnienia są choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, choroba Parkinsona, natomiast dyslipidemie i zaburzenia układu krążenia stwarzają zagrożenie przedłużenia odcinka QT w zapisie EKG [5,11].

Objawy depresji mogą być niepożądanymi działaniami takich leków jak: klonidyna, metyldopa, rezerpina, statyny, fluorochinolony, ranitydyna, cymetydyna, winkrystyna, winblastyna, a także terapii hormonalnej w raku piersi i chorobach prostaty [3].

Między kobietami a mężczyznami istnieją pewne odmienności w odpowiedzi i tolerancji na leczenie farmakologiczne, co wynika z różnic anatomicznych i czynnościowych obserwowanych między przedstawicielami obu płci, a przekłada się na rozbieżności właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków. Kobiety obarczone są większym ryzykiem występowania niepożądanych działań substancji leczniczych, jak również mają one u nich cięższy przebieg niż u przedstawicieli płci męskiej.

Ważnym zagadnieniem jest wpływ żeńskich hormonów płciowych na działanie stosowanych przez kobiety leków. Poziom gestagenów i estrogenów może się wahać w trakcie cyklu miesięcznego, ciąży, przy stosowaniu doustnej antykoncepcji czy też hormonalnej terapii zastępczej. Środki antykoncepcyjne mogą być przyczyną niepożądanych interakcji z równocześnie stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi, np. zmniejszają klirens wątrobowy imipraminy i amitryptyliny, co może prowadzić do wystąpienia powikłań [12,13].

Różnice między płciami są widoczne na etapie wchłaniania LPD. Większa wartość pH soku żołądkowego u kobiet wpływa na ich jonizację i zmniejsza wchłanianie leków o charakterze słabych kwasów, a zwiększa słabych zasad np. TLPD u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Znaczenie mogą mieć również odmienne nawyki żywieniowe. Większe spożycie błonnika stwierdzone u kobiet może prowadzić do osłabienia działania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Mechanizm tej interakcji polega na adsorpcji substancji czynnej na powierzchni błonnika i zmniejszeniu jej biodostępności. Z kolei większe spożywanie potraw bogatotłuszczowych przez mężczyzn może spowodować nasilenie wchłaniania TLPD i wystąpienia niepożądanych działań [12-15].

Na etapie dystrybucji leków przeciwdepresyjnych, większa zawartość tkanki tłuszczowej u kobiet w porównaniu z mężczyznami, może prowadzić do zwiększenia u nich objętości dystrybucji leków lipofilnych, do których należą m.in. TLPD, ich kumulacji w organizmie i pojawienia się efektów toksycznych [12,13].

Na procesy biotransformacji leków z udziałem enzymów cytochromu P450 mogą mieć wpływ hormony płciowe. W aspekcie terapii lekami prze-

ciwdepresyjnymi istotna jest zmniejszona aktywność izoenzymów CYP1A2 oraz CYP2D6 u kobiet. Substratami dla izoenzymu CYP1A2 są: klomipramina, amitryptylina, imipramina, a dla CYP2D6: fluwoksamina, fluoksetyna, citalopram, paroksetyna, sertralina, klomipramina, dezipramina, imipramina. Wolniejszy metabolizm wymienionych leków w populacji żeńskiej może sprzyjać niebezpieczeństwu pojawienia się ich niepożądanych działań. Mniejsza aktywność metaboliczna wątroby i wolniejsza filtracja kłębuszkowa u kobiet odpowiadają także za powikłania związane z terapią duloksetyną, escitalopramem, mianseryną, mirtazapiną, paroksetyną, trimipraminą i wenlafaksyną [6,12-14,16].

Płeć żeńska jest również czynnikiem ryzyka wydłużania odstępu QT oraz indukcji częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* przez niektóre leki, m.in.: citalopram, amitryptylinę, desipraminę, doksepinę, fluoksetynę, imipraminę, co stanowi przeciwskazanie do ich stosowania u pacjentek z rozpoznaniem lub wrodzonym zespołem wydłużonego QT oraz z innymi lekami mogącymi powodować to powikłanie [12,17].

Metabolizm wielu leków przeciwdepresyjnych zachodzi z udziałem izoenzymów cytochromu P450 o genetycznie uwarunkowanej zmienności międzyosobniczej. Zostały one przedstawione w tabeli I [18,19].

Tabela I. Leki przeciwdepresyjne metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450

Table I. Antidepressants metabolized by a subset of cytochrome P450 enzymes

Izoenzym CYP450	Leki przeciwdepresyjne
CYP1A2	Amitryptylina, fluwoksamina, imipramina, klomipramina, mirtazapina
CYP2C9	Amitryptylina, fluoksetyna, mirtazapina, sertralina
CYP2C19	Amitryptylina, citalopram, escitalopram, imipramina, klomipramina, moklobemid
CYP2D6	Amitryptylina, citalopram, dezipramina, fluoksetyna, fluwoksamina, imipramina, klomipramina, maprotylina, mianseryna, mirtazapina, nefazodon, nortryptylina, paroksetyna, trazodon, wenlafaksyna
CYP3A4	Amitryptylina, citalopram, escitalopram, imipramina, mirtazapina, nefazodon, reboksetyna, sertralina

Zaleca się, aby różnicować dawki leków przeciwdepresyjnych ze względu na fenotyp pacjenta. Słabi metabolizery (*poor metabolizers*, PM) są narażeni na występowanie niepożądanych działań nawet po przyjęciu ich standardowych dawek. Obserwuje się u nich większe stężenia np. amitryptyliny, imipraminy, paroksetyny we krwi oraz mniejsze wartości klirensu, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań. Jest to szczególnie niebezpieczne w przypadku terapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi ze względu na ich wąski indeks terapeutyczny. Wenlafaksyna stosowana u PM może powodować zaburzenia czynności układu krążenia. W tej grupie pacjentów obserwowano też nasilone działanie cholinolityczne w trakcie stosowania leków o dużym (amitryptylina, trimipramina) i średnim (nortryptylina, paroksetyna) potencjale antycholinergicznym. W celu uzyskania efektu terapeutycznego a uniknięcia powikłań powinni oni otrzymywać mniejsze ich dawki. Z kolei u osób należących do ultraszybkich metabolizatorów (*ultra rapid metabolizers*, UM) często nie osiąga się stężenia terapeutycznego substancji leczniczych. Stosowane u nich dawki powinny być większe lub/i podawane w krótszych odstępach czasu [20-24].

Tolerancja terapii lekami przeciwdepresyjnymi wpływającymi na przekąźnictwo serotonergiczne zależy od polimorfizmu genetycznego transportera serotoniny oraz receptora 5-HT<sub>2A</sub>. Powoduje to odmienną odpowiedź na LPD mające swój punkt uchwytu w układzie serotonergicznym. Polimorfizm genu SLC6A4 kodującego transporter serotoniny (SERT, *serotonin transporter*, 5-HTT, *5-hydroxytryptamine transporter*) polega na istnieniu alleli L i S, przy czym allel L może występować w odmianie LA lub LG (różniące się zawartością adeniny i guaniny). Allel LA warunkuje większą aktywność 5-HTT wynikającą ze wzmożonej ekspresji genu SLC6A4. Z kolei obecność alleli LG i S odpowiada za zmniejszoną transkrypcję genu dla SERT. Z tego powodu u homozygot S/S zwiększona jest biodostępność 5-hydroksytryptaminy, co może tłumaczyć występowanie bardziej nasilonych powikłań polekowych. U homozygot S/S częściej obserwuje się bezsenność i agitację w trakcie terapii fluoksetyną. Obecność allela S zwiększa ryzyko indukcji manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej leczonej za pomocą SSRI, wenlafaksyny, imipraminy czy moklobemidu. U pacjentów z genotypem S/S niebezpieczeństwo powikłań w trakcie stosowania paroksetyny było znacząco

większe, a z genotypem S/L umiarkowanie większe w porównaniu z pacjentami o genotypie L/L. Częściej doświadczali oni powikłań polekowych dotyczących czynności układu pokarmowego, agitacji, nadmiernej potliwości, zawrotów głowy, uczucia zmęczenia. U osób z genotypem LL częściej stwierdzano zawroty głowy, senność po mirtazapinie. Rozbieżne wyniki mogą być spowodowane odmiennym mechanizmem działania obu leków. Występowanie allelu LG lub S jest czynnikiem ryzyka niepożądanych działań citalopramu, szczególnie biegunki, przy czym najbardziej narażone są homozygoty S/S. Z kolei homozygoty L/L są predysponowane do wystąpienia gwałtownych nocnych drżeń mięśni w trakcie terapii lekami z grupy SSRI lub TLPD [20,21,25-30].

W odniesieniu do bezpieczeństwa terapii lekami przeciwdepresyjnymi, badano polimorfizm 1438G/A oraz 102T/C genu kodującego receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Wykazano, iż genotyp C/C, w porównaniu do genotypów T/C i T/T, jest czynnikiem ryzyka zwiększonej częstotliwości występowania i nasilenia niepożądanych działań związanych ze stosowaniem paroksetyny, takich jak: zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, zaburzenia snu, problemy z koncentracją, dysfunkcje seksualne, nadmierna potliwość. Z kolei genotyp G/G zwiększał 3,5-krotnie prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń seksualnych podczas leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny w porównaniu do G/A i AA [29,30].

Otyłość stanowi poważny problem społeczny, dotykający coraz większą liczbę osób. Może ona wpływać na losy leków (szczególnie otyłość 3 stopnia), a tym samym na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Podczas leczenia farmakologicznego takich pacjentów należy zachować ostrożność, zwłaszcza stosując leki o wąskim indeksie terapeutycznym. Z perspektywy farmakoterapii depresji istotne mogą być zmiany losów leków na etapach dystrybucji, metabolizmu oraz wydalania.

Następstwem większej zawartości tkanki tłuszczowej może być zwiększenie objętości dystrybucji leków dobrze rozpuszczalnych w tłuszczach, do których należą trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, a w konsekwencji ich kumulacja i nasilenie toksyczności. Zmiany te nie zawsze są możliwe do przewidzenia, gdyż na powinowactwo do tkanki tłuszczowej, oprócz właściwości lipofilowych, ma wpływ również budowa chemiczna leku [31-33].

Następstwem współistniejącego z otyłością niealkoholowego stłuszczenia wątroby oraz przewlekłego jej stanu zapalnego może być zmieniona aktywność metaboliczna wątroby, w tym zmniejszona aktywność izoenzymu CYP3A4, którego substratami są m.in.: sertralina, amitryptylina i imipramina. Może to prowadzić do zwiększonego ich stężenia we krwi i wystąpienia powikłań polekowych. Informacje dotyczące zróżnicowania aktywności tej izoformy cytochromu P450 nie są jednoznaczne. W jednym z badań wykazano prawidłowy metabolizm trazodonu w populacji otyłej [31-34].

Trudne do przewidzenia może być wydalanie leków drogą nerkową u ludzi o zwiększonej masie ciała. Z jednej strony dochodzi do zwiększenia wartości klirensu kreatyniny i szybkości przesączania kłębuszkowego, ale choroby nerek, będące konsekwencją otyłości m.in. nefropatia cukrzycowa mogą prowadzić do upośledzenia wydalania leków z moczem [31-33].

Od dawna znana jest zależność między stosowaniem LPD, zwłaszcza TLPD, mianseryny, mirtazapiny a zwiększeniem spożycia węglowodanów i przyrostem masy ciała. Stwierdzono, że krótkotrwałe stosowanie SSRI nie wpływa istotnie na zmianę masy ciała. 6-miesięczna terapia dużymi dawkami (60 mg w ciągu doby) fluoksetyny powoduje jej zmniejszenie, ale po rocznym stosowaniu leku działanie to maleje. Ponadto, tak duże dawki mogą być odpowiedzialne za występowanie niepożądanych działań takich jak: bezsenność, pobudzenie psychoruchowe, drżenia mięśniowe, nudności, wymioty, biegunki [34].

Metabolizm leków zmieniają poważne choroby wątroby, do których należą: marskość, przewlekłe aktywne zapalenie, ostre wirusowe zapalenie, żółtaczka mechaniczna, a także uszkodzenie toksyczne i spowodowane głodem. Wpływają one na aktywność izoenzymów cytochromu P450. Najbardziej wrażliwe są izoenzymy CYP3A odpowiedzialne za biotransformację m.in. nefazodonu. We wczesnym stadium niewydolności narządu zakłóceniu ulega aktywność izoenzymu CYP2C19, a w bardzo zaawansowanym CYP2C19, 1A2, 2D6 oraz 2E1. Bezpieczeństwo terapii wymaga wówczas zmniejszania dawek leków i/lub wydłużania odstępów między kolejnymi ich podaniami. Leczenie rozpoczyna się od małych dawek i stopniowo można je zwiększać w zależności od reakcji chorego. Niewydolność wątroby wymaga modyfikowania dawkowania leków przeciwdepresyjnych charakteryzujących się dużym współczynnikiem

ekstrakcji (wenlafaksyna, sertralina, imipramina, trimipramina, mianseryna, doksepina), by uniknąć powikłań w wyniku zwiększenia ich biodostępności i zmniejszenia klirensu. Zmniejsza się również dawki leków o średniej wartości tego parametru – nortryptyliny, amitryptyliny, klomipraminy i mirtazapiny, gdyż i w tym przypadku można spodziewać się zwiększenia ich dostępności biologicznej. U pacjentów cierpiących z powodu marskości wątroby odnotowano dwukrotne wydłużenie biologicznego okresu półtrwania citalopramu, trzykrotne – fluoksetyny oraz sertraliny. Stwierdzono też wzrost jego wartości dla fluwoksaminy, któremu towarzyszyło zmniejszenie jej klirensu wątrobowego. Z powodu upośledzonej eliminacji obserwowano duże stężenia paroksetyny w osoczu. U pacjentów z marskością wątroby nie zaleca się stosowania agalometyny ze względu na indukcję aktywności enzymów wątrobowych [9,34-38].

Zmiany farmakokinetyki w niewydolności nerek (upośledzenie przesączania kłębuszkowego, wydzielania kanalikowego i absorpcji zwrotnej) stanowią czynnik ryzyka wystąpienia powikłań terapii np. trójpięścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Może wówczas dojść do kumulacji czynnych farmakologicznie usuwanych z moczem metabolitów i pojawienia się objawów kardiotoxyczności lub niepożądanych działań typu cholinergicznego. Należy oprócz zmniejszenia dawek, zastosować terapię monitorowaną ich stężeniami. Choroby układu wydalniczego mogą również prowadzić do kumulacji nieodwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy (I-MAO), co stwarza zagrożenie powikłaniami. Zwiększa się stężenie paroksetyny oraz wartość jej pola powierzchni pod krzywą stężenie-czas (AUC, *area under the curve*). W niewydolności nerek jest wydłużony biologiczny okres półtrwania fazy eliminacji: amitryptyliny, wenlafaksyny i deswenlafaksyny, bupropionu, milnacipranu oraz reboksetyny, a także aktywnego farmakologicznie metabolitu tianeptyny. Skutkuje to zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek wywołanych bupropionem, czy wzrostu ciśnienia po wenlafaksynie. U dializowanych pacjentów kolejna dawka tego leku nie powinna być podana do zakończenia dializy. Upośledzona czynność nerek prowadzi do zmniejszenia wartości klirensu mirtazapiny o 50%. W łagodnej i umiarkowanej niewydolności nerek nie trzeba modyfikować dawki duloksetyny, natomiast należy to zrobić w zaawansowanej chorobie nerek i u chorych dializowanych. Dawki citalopramu, escitalopramu, paroksetyny, fluwoksaminy, mirtaza-

piny i ryboksetyny wymagają zmniejszenia w ostrej lub zaawansowanej chorobie narządu wydalniczego. Niewskazane jest stosowanie bupropionu u pacjentów z chorobami nerek, natomiast można wykorzystywać w terapii bez zmiany dawkowania agomelatynę, mianserynę, moklobemid, tianeptynę, trazodon [9,34,35,39-41].

Z zaburzeniami depresyjnymi często współistnieją choroby układu krążenia. Mogą one zmieniać odpowiedź na stosowane leki przeciwdepresyjne poprzez wpływ na wartość ich parametrów farmakokinetycznych. Dochodzi wówczas do zmniejszenia objętości wyrzutowej serca, pogorszeniu ulega przepływ krwi przez wiele narządów. Zmniejszone ukrwienie przewodu pokarmowego może skutkować zaburzeniami wchłaniania. Z kolei gorsza perfuzja wątrobowa powoduje upośledzoną eliminację leków o dużym współczynniku ekstrakcji. Również gorsze ukrwienie nerek obniża tempo filtracji kłębuszkowej, zaburzając wydalanie tych leków z moczem. Pacjenci z chorobami układu krążenia są bardziej narażeni na wystąpienie niepożądanych działań LPD dotyczących czynności układu sercowo-naczyniowego. U osób cierpiących z powodu niedokrwiennej choroby serca zauważalna jest większa wrażliwość na wzmacnianie przez LPD neuroprzekąźnictwa w układzie trójmonoaminergicznym, co wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia powikłań. Nasilenie transmisji noradrenergicznej u pacjentów z dławicą piersiową może wywołać ból w klatce piersiowej, atak dusznicy, wzrost ciśnienia, zaburzenia rytmu serca. Z kolei zwiększone stężenie 5-HT u pacjentów z miażdżycą naczyń wieńcowych może prowadzić do ich zwężenia oraz do agregacji płytek krwi. Powikłaniem farmakoterapii depresji, które może stać się zagrożeniem życia, jest wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, prowadzące do arytmii komorowych typu *torsade de pointes*. Jego występowaniu sprzyja stosowanie: TLPD, citalopramu, escitalopramu i wenlafaksyny. Czynniki ryzyka są: dziedziczny zespół długiego QT, podeszły wiek, płeć żeńska, choroby metaboliczne (np. cukrzyca), choroby układu sercowo-naczyniowego (np. choroba niedokrwienności serca, zawał mięśnia sercowego, arytmie), hipokalemia i hipomagnezemia, a także równoczesne stosowanie leków wydłużających odstęp QT np. ketokonazolu, erytromycyny, chlorpromazyny. Nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem predysponującym do wzrostu ciśnienia po wenlafaksynie i bupropionie. Hipotonia ortostatyczna obserwowana przed farmakoterapią

depresji predysponuje do jej wystąpienia w trakcie stosowania TLPD. Nasilają ją zwłaszcza moklobemid i mirtazapina, rzadziej – fluwoksamina, paroksetyna i citalopram. Upředni blok odnogi pęczka Hisa może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego po trójpierścieniowych lekach przeciwdepresyjnych. Stwierdzono, że w niestabilnej chorobie niedokrwiennej serca oraz po świeżym zawale korzystne jest stosowanie agomelatyny, mianseryny, mirtazapiny oraz SSRI, poza paroksetyną, która odpowiada za zwiększenie stężenia lipidów [9,17,35,42-45].

Polifarmakoterapia jest czynnikiem ryzyka wystąpienia nie tylko powikłań polekowych, ale również niepożądanych interakcji. Łączne stosowanie leków przeciwdepresyjnych z innymi substancjami leczniczymi może powodować, groźne dla zdrowia a nawet życia pacjentów, interakcje zarówno w fazie farmakokinetycznej, jak i farmakodynamicznej. Ich następstwem może być nasilenie toksyczności LPD, bądź też brak skuteczności ich działania. Najważniejsze interakcje LPD oraz ich następstwa zostały przedstawione w tabelach: II [10,16,24,46-53] oraz III [10,16,24,46,47,49-52,54-56].

Coraz częściej w terapii depresji pacjenci stosują leki pochodzenia roślinnego choć ich skuteczność nie zawsze została jednoznacznie potwierdzona. Wiąże się to z rosnącym zainteresowaniem ziołolecznictwem, postrzeganiem tych leków jako bezpiecznych, pozbawionych działań niepożądanych, a przy tym zwykle dostępnych bez recepty i niestygmatyzujących osób je przyjmujących. Najlepiej udokumentowano działanie przeciwdepresyjne preparatów ziela dziurawca, ale ze względu na niepożądane interakcje z innymi lekami należy unikać ich łączenia. Skuteczność wobec objawów łagodnej i umiarkowanej depresji wykazano w przypadku ekstraktu z szafranu, którego nie można łączyć z kwasem acetylosalicylowym, warfaryną, klopidogrelem i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Działanie przeciwdepresyjne przypisuje się również preparatom żeń-szenia. Wykazano, że zmniejszają one przeciwbólowe działanie morfiny [57]. Interakcje leków przeciwdepresyjnych z lekami ziołowymi lub suplementami diety dostępnymi bez recepty przedstawiono w tabeli IV [10,18].

Nie bez znaczenia jest również wpływ niektórych pokarmów na działanie leków przeciwdepresyjnych przedstawiony w tabeli V [15,51,55].

Tabela II. Niepożądane interakcje leków przeciwdepresyjnych w fazie farmakokinetycznej

Table II. Undesirable pharmacokinetic interactions of antidepressants

Lek przeciwdepresyjny	Równocześnie zastosowany lek	Mechanizm, następstwo interakcji
TLPD	Sukralfat	Zmniejszenie wchłaniania TLPD
TLPD	Fenylbutazon	Zwolnienie wchłaniania fenylbutazonu poprzez cholinolityczne działanie TLPD, zwalniające również motorykę przewodu pokarmowego
Tianeptyna	Kwas acetylosalicylowy oraz inne leki należące do typowych „wypieraczy” z połączeń z białkami	Wypieranie z połączeń z albuminami, zwiększenie stężenia wolnej frakcji tianeptyny
Substraty CYP1A2: TLPD, agomelatyna, fluoksamina	Fluoksamina, ciprofloksacyna oraz inne inhibitory CYP1A2	Zahamowanie metabolizmu LPD, zwiększenie stężenia i ryzyka wystąpienia powikłań
Substraty CYP2C19: TLPD, moklobemid, citalopram, escitalopram	Omeprazol, fluoksetyna, fluoksamina, tiklopidyna oraz inne inhibitory CYP2C19	Zahamowanie metabolizmu LPD, zwiększenie stężenia i ryzyka wystąpienia powikłań
Substraty CYP2D6: bupropion, TLPD, paroksetyna, citalopram, duloksetyna, fluoksetyna, fluoksamina, maprotylina, mianseryna, mirtazapina, trazodon	Chinidyna, paroksetyna, fluoksetyna, haloperidol, cymetydyna, amiodaron, propranolol oraz inne inhibitory CYP2D6	Zahamowanie metabolizmu LPD, zwiększenie stężenia i ryzyka wystąpienia powikłań
SSRI: paroksetyna, fluoksetyna, sertralina, citalopram	Tamoksyfen	Zahamowanie metabolizmu tamoksyfenu, zmniejszenie stężenia endoksyfenu, obniżenie skuteczności terapii
Substraty CYP3A4: citalopram, sertralina, fluoksetyna, TLPD, mianseryna, mirtazapina, reboksetyna	Amiodaron, erytromycyna, flukonazol, doustne środki antykoncepcyjne, reboksetyna, fluoksetyny, fluoksamina, trazodon oraz inne inhibitory CYP3A4	Zahamowanie metabolizmu LPD, zwiększenie stężenia i ryzyka wystąpienia powikłań
Substraty CYP3A4: citalopram, sertralina, fluoksetyna, TLPD, mianseryna, mirtazapina, reboksetyna	Deksametazon, fenytoina, karbamazepina, barbiturany oraz inne induktory CYP3A4	Nasilenie metabolizmu LPD, zmniejszenie stężenia i zwiększenie ryzyka braku efektu terapeutycznego

Tabela III. Niepożądane interakcje leków przeciwdepresyjnych w fazie farmakodynamicznej

Table III. Undesirable pharmacodynamics interactions of antidepressants

Lek przeciwdepresyjny	Równocześnie zastosowany lek	Następstwo interakcji
SSRI (citalopram), I-MAO, mirtazapina, trazodon, TLPD (klomipramina), SNRI (wenlafaksyna)	LPD wymienione obok, tramadol, dekstrometorfan, tryptany, linezolid, furazolidon, izoniazyd, sole litu, dihydroergotamina, fenfluramina, buspiron, kwas walproinowy, setrony, metoklopramid	Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego
Trazodon, TLPD, mirtazapina, mianseryna	Pochodne benzodiazepiny, leki nasenne, przeciwhistaminowe I gen., neuroleptyki	Addytywny wpływ depresyjny na OUN
Bupropion, TLPD, NRI, SSRI, I-MAO	Tramadol, TLPD, neuroleptyki, sole litu, glikokortykosteroidy	Wzrost ryzyka drgawek
TLPD (doksepina), escitalopram, citalopram	Leki wydłużające odc. QT np. amiodaron, chinidyna, sotalol	Ryzyko wystąpienia arytmii komorowych – torsade de pointes
Trazodon	Fenotiazyny, hydralazyna, $\alpha$ 1-adrenolityki	Wzrost ryzyka hipotensji i priapizmu
I-MAO	Pseudoefedryna, fenylefryna, adrenalina	Przełom nadciśnieniowy, zaburzenia rytmu serca
Bupropion	L-DOPA	Zaburzenia świadomości, nudności i wymioty



Mirtazapina, mianseryna	Leki mielosupresyjne	Wzrost ryzyka mielosupresji
TLPD	Hormony tarczycy, hydroksyzyna, tiorydazyna	Zwiększona toksyczność TLPD, w tym kardiotoxycywność
TLPD	Diuretyki	Ryzyko hipotonii
TLPD	Androgeny	Wzrost ryzyka urożeń
TLPD	Cholinolityki ośrodkowe i obwodowe	Zwiększenie efektu antycholinergicznego
TLPD	Nieselektywne I-MAO	Wzrost ciśnienia krwi, zaburzenia rytmu serca
TLPD	Nifedypina	Oslabienie działania przeciwdepresyjnego
TLPD	Metyldopa, klonidyna, guanetydyna, betanidyna	Oslabienie lub zniesienie działania hipotensyjnego
TLPD	Tolbutamid	Ryzyko hipoglikemii
SSRI	Warfaryna, acenokumarol, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne	Wzrost ryzyka krwawień, w tym z przewodu pokarmowego
SSRI	Diuretyki	Hiponatremia
Fluoksetyna	Metoprolol	Zwiększenie częstości występowania bradykardii

TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, SSRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, NRI – inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny, SNRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, I-MAO – inhibitory monoaminooksydazy

Tabela IV. Interakcje leków przeciwdepresyjnych z lekami ziołowymi i suplementami diety  
 Table IV. Antidepressants' interactions with herbal medicines and dietary supplements

Lek ziołowy/ suplement diety	Lek przeciwdepresyjny	Mechanizm i następstwo interakcji
Ziele dziurawca zwyczajnego	TLPD, citalopram	Indukcja izoenzymów CYP1A2, 2D6 i 3A4, zmniejszenie stężenia i skuteczności LPD
Ziele dziurawca zwyczajnego	Leki przeciwdepresyjne o serotonergicznym mechanizmie działania	Hamowanie SERT – ryzyko zespołu serotoninowego
Korzeń żeń-szenia	I-MAO	Nasilenie działania I-MAO
Ekstrakty metanolowe ze szparaga dzikiego	I-MAO	Hamowanie MAO, nasilenie działania I-MAO
Pieprz metystynowy	TLPD, SSRI, mianseryna	Hamowanie CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 – zwiększenie stężenia LPD i ryzyka wystąpienia powikłań

Tabela V. Interakcje leków przeciwdepresyjnych z pożywieniem  
 Table V. Antidepressants' interactions with food ingredients

Rodzaj żywności	Lek przeciwdepresyjny	Następstwo interakcji
Posiłek bogatotłuszczowy	TLPD	Zwiększenie wchłaniania i biodostępności TLPD – nasilenie działania
Dieta bogata w błonnik (otręby pszenne, kieciki, otręby owsiane, ziarna słonecznika, wiórki kokosowe, rodzynki)	TLPD	Zmniejszenie wchłaniania TLPD – brak skuteczności terapii
Sok grejpfrutowy	Fluwoksamina, sertralina, TLPD	Hamowanie CYP1A2, 3A4 – zwiększenie stężenia we krwi LPD i ryzyka powikłań
Żywność bogata w tyraminę	Nieodwracalne I-MAO	Ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego

Picie alkoholu etylowego przez pacjentów stosujących np. TLPD, I-MAO, fluwoksaminę, maprotylinę może prowadzić do zwiększonej sedacji i upośledzenia sprawności motorycznej. Przewlekłe nadużywanie alkoholu odpowiada za nasilenie metabolizmu TLPD, znacznego zmniejszenia ich stężenia, czego następstwem będzie mniejsza skuteczność terapii [15,51].

Farmakoterapia depresji wraz z wprowadzeniem leków przeciwdepresyjnych II generacji stała się bezpieczniejsza i lepiej tolerowana przez pacjentów w porównaniu do kuracji tymoleptykami I generacji. Jednakże niepożądane działania wciąż zagrażają zdrowiu pacjentów, szczególnie na początku leczenia, a u osób obciążonych opisanymi wyżej czynnikami ryzyka przyjmują bardziej nasilony charakter niż spodziewany. Sprzyja to przerywaniu farmakoterapii lub jej

modyfikowaniu według własnego uznania pacjentów. Skuteczne i bezpieczne leczenie depresji wymaga zatem świadomości wszystkich jej ograniczeń oraz stosowania tej wiedzy w praktyce.

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

Justyna Palacz  
Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej  
Uniwersytetu Medycznego Medycyny im. Piastów  
Śląskich we Wrocławiu  
ul. Borowska 211; 50-566 Wrocław  
☎ (+48 22) 627 39 86  
✉ t-tyska@wp.pl

#### Piśmiennictwo

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
2. Pużyński S. Depresje i zaburzenia afektywne. Wydanie V. Warszawa: PZWL; 2009. str. 27-110.
3. Wojtera M. Depresja u pacjentów w wieku podeszłym. *Aptek Pol* 2013;87/65. [www.aptekarzpolski.pl](http://www.aptekarzpolski.pl)
4. Bidzan L. Depresyjne zaburzenia nastroju u osób w wieku podeszłym. *Med Wieku Podeszłego* 2011;1:31-41.
5. Zubenko GS, Sunderland T. Geriatric Psychopharmacology: Why Does Age Matter? *Harvard Rev Psychiatry* 2000;7:311-33.
6. Birkeland Waade R, Molden E, Refsum H i wsp. Serum Concentrations of Antidepressants in The Elderly. *Ther. Drug Monit* 2012;1:25-30.
7. Boyce RD, Handler SM, Karp JF, Hanlon JT. Age-related Changes in Antidepressant Pharmacokinetics and Potential Drug-Drug Interactions: A Comparison of Evidence-Based Literature and Package Insert Information. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;2:139-50.
8. Parnowski T. Leczenie depresji w wieku podeszłym. *Terapia Psychiatr* 2011;1:59-65.
9. Orzechowska-Juzwenko K. (red). *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2012.
10. Spina E, Scordo MG. Clinically Significant Drug Interactions with Antidepressants in the Elderly. *Drug. Aging* 2002;4:299-320.
11. Mavrides N, Nemeroff C. Treatment of depression in cardiovascular disease. *Depress Anxiety* 2013;30:328-41.
12. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009;3:143-57.
13. Schwartz JB. The Influence of Sex on Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003;2:107-21.
14. Hildebrandt MG, Steyerberg EW, Stage KB i wsp. Are Gender Differences Important for the Clinical Effects of Antidepressants? *Am J Psychiatry* 2003;160:1643-1650.
15. Borawska MH, Markiewicz R, Tarnowska A. Leki przeciwdepresyjne. W: *Leki i pożywienie – interakcje*. Zachwieja Z. Wydanie I. Wrocław: MedPharm Polska; 2008. str. 105-134.
16. Billups SJ, Delate T, Dugan D. Evaluation of risk factors for elevated tricyclic antidepressant plasma concentrations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:253-7.
17. Waring SW. Clinical use of antidepressant therapy and associated cardiovascular risk. *Drug Health Patient Saf* 2012;4:93-101.
18. Zabłocka-Słowińska K, Jawna K, Biernat J. Interakcje pomiędzy syntetycznymi lekami stosowanymi w wybranych schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego a suplementami diety i lekami ziołowymi. *Psychiatr Pol* 2013;3:487-98.
19. Wichniak A, Wierzbička A. Wpływ leków przeciwdepresyjnych na sen u pacjentów z depresją ze szczególnym uwzględnieniem trazodonu w porównaniu z agomelatyną, amitryptyliną, doksepina mianseryną i mirtazapiną. *Pol Merkuriusz Lek* 2011;181:66-70.

20. Limon-Sztencel A. Znaczenie czynników genetycznych w odpowiedzi na leki u chorych z depresją lub otępieniem. *Psychogeriatr Pol* 2007;1:27-34.
21. Kirchheiner J, Rodriguez-Antona C. Cytochrome P450 2D6 Genotyping. Potential Role in Improving Treatment Outcomes in Psychiatric Disorders. *CNS Drugs* 2009;3:181-91
22. Kersten H, Wyller TB, Molden E. Association Between Inherited CYP2D6/2C19 Phenotypes and Anticholinergic Measures in Elderly Patients Using Anticholinergic Drugs. *Ther Drug Monit* 2014;36:125-30.
23. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M i wsp. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Molecular Psychiatry* 2004;9:442-73.
24. Szewczuk-Bogusławska M, Grzesiak M, Beszlej JA i wsp. Badanie aktywności CYP2D6 jako forma optymalizacji terapii lekami przeciwdepresyjnymi. *Psychiatr Pol* 2004;6:1093-104.
25. Putzhammer A, Schoeler A, Rohrmeier Ti wsp. Evidence of a role for the 5-HTTLPR genotype in the modulation of motor response to antidepressant treatment. *Psychopharmacology* 2005;178:303-8.
26. Mundo E, Walker M, Cate T i wsp. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:539-44.
27. Murphy GM Jr, Hollander SB, Rodrigues HE i wsp. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1163-9.
28. Hu X-Z, Rush JA, Charney D i wsp. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007;7:783-92.
29. Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE i wsp. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003;160:1830-5.
30. Bishop JR, Moline J, Ellingrod VL i wsp. Serotonin 2A 1438 G/A and G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphisms in Patients with Depression and SSRI-Associated Sexual Side-Effects. *Neuropsychopharmacol* 2006;31:2281-8.
31. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics. implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000;3:215-31.
32. Brill MJE, Diepstraten J, van Rongen A i wsp. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet* 2012;5:277-304.
33. Jaźwińska-Tarnawska E, Kubiak E, Wiela-Hojeńska A. Differences in pharmacokinetics in obesity. do obese persons require changes in therapeutic schemes? *Adv Clin Exp Med* 2006;4:669-76.
34. Zięba R. Otyłość: przegląd aktualnie stosowanych leków i nowych związków poddawanych ocenie klinicznej. *Postępy Hig Med Dośw* 2007;61:612-626.
35. Krähenbühl S. Pacjenci ze schorzeniami narządowymi. W: *Farmacja kliniczna*. Wydanie I polskie (red.: A. Wiela-Hojeńska, E. Grześkowiak, E. Jaźwińska-Tarnawska, Ł. Łapiński, A. Skowron). Wrocław: MedPharm Polska; 2012. str. 399-414.
36. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:147-1161.
37. Dubarek W, Kucia K. Stosowanie oraz profil bezpieczeństwa nowoczesnych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z chorobami wątroby. *Wiad Lek* 2007;1-2:28-33.
38. DeVane CL. Metabolism and pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Cellular and molecular neurobiology* 1999;4:443-66.
39. Tossani E, Cassano P, Fava M. Depression and renal disease. *Semin Dial* 2005;2:73-81.
40. Nagler EV, Webster AC, Vanholder R i wsp. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(10):3736-45.
41. Cohen LM, Tessier EG, Germain MJ i wsp. Update on psychotropic medication use in renal disease. *Psychosomatics* 2004;45:34-48.
42. Murawiec S, Grochowski M. Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych u osób ze schorzeniami układu krążenia – przegląd wytycznych leczenia. *Wiad Psych* 2006;2:91-7.
43. Alvarez W Jr, Pickworth KK. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;6:754-71.
44. Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:434-42.
45. Rymaszewska J. Konsultacje psychiatryczne w kardiologii i kardiochirurgii. *Psychiatr Prakt Ogólnolek* 2007;7(3):111-7.
46. Woron J. Interakcje trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. *Med Prakt Pschiatr* 2009;5:107-10.
47. Stahl SM. Podstawy psychofarmakologii. Poradnik lekarza praktyka. Leki przeciwdepresyjne. Wydanie III. Gdańsk: Via Medica; 2010.
48. Pużyński S. Interakcje leków. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2004;1:95-117.
49. Woron J, Siwek M. Interakcje wybranych leków przeciwdepresyjnych. *Med Prakt Psychiatr* 2009;11:102-5.
50. Krasnowska M. Farmakodynamiczne interakcje inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). *Farm Pol* 2009;6:403-6.
51. Świącicki Ł. Interakcje trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 1999;2:34-73.
52. Parnowski T. Leczenie depresji u osób w wieku podeszłym. *Psychiatr Prakt Ogólnolek* 2002;2:109-13.
53. Gronkiewicz M, Woron J, Kosson D i wsp. Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) a znieczulenie. *Anest Ratow* 2013;7:318-30.

54. Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk T, Strzelecki D. Przewodnik psychofarmakoterapii. Działania niepożądane i powikłania. Wydanie I. Gdańsk: Via Medica; 2010.
55. Woron J, Filipczak-Bryniarska I, Wordliczek J i wsp. Niekorzystne interakcje leków przeciwpadaczkowych i przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu bólu. *Anest Ratow* 2013;7:94-99.
56. Landowski J, Rybakowski J. Farmakologiczne i kliniczne właściwości citalopramu. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2000;4:358-73.
57. Szafranski T. Leki ziołowe w leczeniu depresji – aktualny stan wiedzy. *Psychiatr Pol* 2014;48(1):59-73.