

**Marcin Siwek**

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

# Interakcje leków przeciwdepresyjnych w praktyce POZ

## Interactions of antidepressants in primary care practice

**R**ozważając kwestię interakcji jakichkolwiek grup leków, należy w pierwszej kolejności podkreślić, że zagadnienie to nie dotyczy wyłącznie problemu wzajemnej ingerencji różnych farmaceutyków w metabolizm wątrobowy – najczęściej kojarzonego z interakcjami. Aby nie pominąć żadnego aspektu interakcji pomiędzy lekami, które stosujemy, warto prześledzić drogę leku po jego podaniu, zastanawiając się, czy na danym etapie mogą zaistnieć istotne czynniki wpływające na jego dostępność biologiczną, dystrybucję, metabolizm i mechanizmy działania. Interakcje leków, w tym leków przeciwdepresyjnych (LPD), z innymi czynnikami zaczynają się już w jamie ustnej [1]. Przykładowo – suchość w ustach generowana przez LPD w sposób długotrwały (np. w trakcie terapii trójpierscieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi – TLPD) lub występująca na początku podawania LPD (np. reboksetyny, duloksetyny) może w istotny sposób upośledzić wchłanianie i skuteczność nitratów czy leków przyjmowanych w postaci tabletek orodispersyjnych. Z drugiej strony niekorzystny wpływ na lek przeciwdepresyjny może mieć płyn służący do jego popijania – zbyt gorąca woda może doprowadzić do przedwczesnego rozpuszczenia dojeli-

towej powłoki tabletki lub kapsułki, natomiast zawarte w herbacie i kawie polifenole i garbniki mogą powodować strącanie lub wiązanie składników tabletki, co prowadzi do zmniejszenia biodostępności leku. Warto zatem polecić pacjentowi popijanie LPD (oraz innych preparatów) letnią, przegotowaną wodą [1, 2]. Podążając dalej drogą leku przeciwdepresyjnego przyjętego doustnie, trafiamy na kolejny obszar interakcji – wchłanianie ze światła przewodu pokarmowego. Może ono zostać znacząco zakłócone, jeżeli pacjent równocześnie przyjmuje preparaty zobojętniające sok żołądkowy lub preparaty roślinne na bazie nasion Inu, nasion i łusek babki jajowatej czy nasion babki płesznik [2, 3]. W związku z tym bezpieczne będzie zachowanie co najmniej 1–2-godzinnego odstępu pomiędzy zażyciem ww. środków a przyjęciem LPD [3]. Ważna jest również relacja czasowa pomiędzy posiłkiem a zażyciem LPD. Wprawdzie większość LPD można przyjąć niezależnie od posiłku, ale istnieją wyjątki (tab. 1) [4].

Po wchłonięciu z przewodu pokarmowego natrafiamy na najbardziej rozległy obszar interakcji lekowych – tj. metabolizm wątrobowy. Praktycznie wszystkie dostępne w Polsce LPD podlegają inten-

**Tabela 1.** Relacja czasowa między przyjęciem leku przeciwdepresyjnego a posiłkiem (na podstawie [4])

Podczas posiłku	Po posiłku	Przed posiłkiem	Niezależnie od posiłku
wenlafaksyna paroksetyna	trazodon CR moklobemid	tianeptyna	pozostałe leki przeciwdepresyjne

**Tabela 2.** Metabolizm wątrobowy leków przeciwdepresyjnych (LPD) oraz ich wpływ na wybrane izoenzymy CYP450 (na podstawie [2, 4, 5])

Lek	Blokada CYP450					LPD jako substrat dla CYP450
	3A4	2D6	1A2	2C19	2C9	
wortioksetyna	0	0	0	0	0	2D6
agomelatyna	0	0	0	0	0	1A2/2C19
citalopram (escitalopram)	0	+	0	0	0	2C19/3A4/2D6
wenlafaksyna	+	+	0	0	0	2D6/3A4
mirtazapina	0	+	0	0	0	1A2/2D6
bupropion	0	++	0	0	0	2B6
reboksetyna	+	+	0	0	0	3A4/2D6
trazodon	0	+	0	0	0	3A4
sertralina	+	+(++ ≥ 150 mg)	+	++	+	3A4/2D6
moklobemid	0	+	+	+	0	2C19
duloksetyna	0	++	0	0	0	1A2
TLPD	++	+++	0	+	0	2D6/3A4/ 1A2/2C19
doksepina	++	+++	0	+	0	2D6
paroksetyna	+	+++	+	+	+	2D6/3A4
fluoksetyna	++	+++	+	++	++	3A4/2D6
fluoksamina	+++	+++	+++	++	0	2D6

TLPD – trójprścieniowe leki przeciwdepresyjne

sywnemu metabolizmowi w wątrobie, a znaczna część z nich dodatkowo wpływa na aktywność wielu izoenzymów CYP450 (tab. 2). Istotne interakcje w tym zakresie można przewidzieć, jeśli pamięta się o następujących zasadach [1]:

- 1) jeżeli do leku A dołączymy lek (substancję) B, który hamuje aktywność izoenzymu metabolizującego lek A (tab. 3), to istnieje ryzyko, że stężenie leku A będzie wzrastać, co wiąże się z pogorszeniem jego tolerancji, zwiększeniem liczby i nasilenia działań niepożądanych, a nawet pojawieniem się objawów zatrucia lekiem. Ryzyko i skala tego zjawiska będą tym większe, im mniej izoenzymów bierze udział w metabolizmie leku A oraz im silniejszym blokerem izoenzymu jest substancja B;
- 2) jeżeli równocześnie stosujemy dwa leki (A i B), które są rozkładane przez ten sam izoenzym

i ma on w ich metabolizmie rolę kluczową lub też wyłączną (dotyczy zwłaszcza leków metabolizowanych wyłącznie przez CYP3A4/3A5), to istnieje duże ryzyko, że lek A (pomimo że nie jest blokerem tego izoenzymu) niejako zabierze lekowi B możliwość obróbki metabolicznej, co da takie same rezultaty jak inhibicja opisana w punkcie 1;

- 3) jeżeli do leku A dołączymy lek (substancję) B, który indukuje aktywność izoenzymu metabolizującego lek A (tab. 4), to istnieje ryzyko, że stężenie leku A będzie się zmniejszać, co pociąga za sobą znaczące osłabienie jego skuteczności, a nawet utratę efektu terapeutycznego.

Ryzyko interakcji wątrobowych jest tym większe, im starszy jest pacjent (zwłaszcza w przypadku osób powyżej 65. roku życia) oraz im więcej równocześnie otrzymuje leków i więcej ma chorób współ-

**Tabela 3.** Najważniejsze inhibitory wybranych izoenzymów CYP450 niebędące lekami przeciwdepresyjnymi (na podstawie [2, 4–8])

CYP			
1A2	2D6	2B6	3A4
ketokonazol cymetydyna disulfiram fluorochinolony, zwłaszcza: • cyprofloksacyna • norfloksacyna fluwoksamina flutamid makrolidy: • erytromycyna • klarytromycyna meksyletyna moklobemid omeprazol propafenon ropinirol zafirlukast	amiodaron propranolol metoprolol pindolol celekoksyb fenotiazyny flekainid haloperidol metadon metoklopramid meksyletyna terbinafina	klopidogrel klotrimazol hormonalna terapia zastępcza itrakonazol ketokonazol memantyna tiklopidyna	acetazolamid amiodaron azole przeciwgrzybicze: • flukonazol • itrakonazol • ketokonazol • mikonazol • posakonazol buprenorfina cymetydyna cytostatyki: • brywanib • erlotynib • imatynib • nilotynib danazol diltiazem izoniazyd klotrimazol makrolidy: • erytromycyna • klarytromycyna metronidazol mifepriston statyny: • atorwastatyna • fluwastatyna tamoksyfen terbinafina tramadol trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne werapamil zafirlukast leki przeciwretrowirusowe: • amprenawir • atazanawir • efawirenz • fosamprenawir • indinawir • lopinawir • nelfinawir • rytonawir • sakwinawir

istniejących [9]. Lekami przeciwdepresyjnymi, które w największym stopniu wpływają hamująco na aktywność izoenzymów CYP450, a co za tym idzie – istnieje największe ryzyko, że wpłyną w niekorzystny sposób na metabolizm innych leków przyjmowanych przez chorego, są: TLPD, fluoksetyna, paroksetyna i fluwoksamina (tab. 2). Z tego względu w praktyce lekarza POZ warto traktować je jako opcje dalszego wyboru. Najważniejsze (choć zdecydowanie nie wszystkie) interakcje farmakokinetyczne LPD z lekami niepsychiatrycznymi za-

warto w tabeli 5. Warto pamiętać, że w interakcje farmakokinetyczne z LPD mogą wchodzić również używki oraz składniki pokarmów. Z praktycznego punktu widzenia największe znaczenie ma dym tytoniowy, który jako induktor CYP1A2 u osób palących znaczne ilości papierosów może się przyczynić do spadku lub utraty skuteczności duloksetyny lub agomelatyny, a także owoce, sok i inne produkty z grejpfruta czy pomelo. Zawarte w nich substancje (ergamotyna, naryngina, naryngena) blokują w istotnym stopniu aktywność CYP3A4 oraz

CYP1A2 i należy ich unikać w przypadku stosowania LPD metabolizowanych przez ww. izoenzymy [10].

Śledząc dalszą drogę leku przeciwdepresyjnego w organizmie, docieramy do narządów. Trzeba koniecznie podkreślić, że chociaż mówimy o lekach przeciwdepresyjnych, a zatem domyślnie docelowym miejscem ich działania jest ośrodkowy układ nerwowy (OUN), to leki te oczywiście penetrują do wszystkich tkanek i układów organizmu, stając się elementem potencjalnych interakcji z innymi lekami, polegających na sumowaniu się lub znoszeniu właściwości farmakodynamicznych czy też kumulacji toksyczności narządowych [11].

W zależności od swojego profilu bezpieczeństwa LPD może potęgować ryzyko powikłań (np. uszkodzenia wątroby, zaburzeń hematologicznych, zaburzeń przewodnictwa, drgawek, hiponatremii) wynikające z toksyczności w tym zakresie innych leków oraz stanu ogólnego pacjenta, co należy uwzględnić przy doborze LPD lub rozważaniu konieczności modyfikacji farmakoterapii (tab. 6) [11].

Lekami przeciwdepresyjnymi stwarzającymi szczególnie wysokie ryzyko interakcji farmakodynamicznych są TLPD, co wynika z blokowania przez nie licznych receptorów (histaminowych, adrenergicznych i muskarynowych), odpowiedzialnych za wywoływanie różnych działań niepożądanych. W przypadku łącznego stosowania LPD z innym lekiem o działaniu antymuskarynowym może nastąpić kumulacja efektu antycholinergicznego, która na poziomie ośrodkowym – zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub ze zmianami organicznymi w OUN – znacząco zwiększa ryzyko zaburzeń pamięci i koncentracji, ośrodkowego zespołu antycholinergicznego oraz jakościowych zaburzeń świadomości. Na obwodzie może ona skutkować zatrzymaniem moczu, zaparciami, suchością w ustach, suchością w drogach rodnych, nasiloną tachykardią czy napadem jaskry. Z kolei sumowanie działania histaminolitycznego wiąże się z ryzykiem nasilonej sedacji i senności. Skutkiem sumowania efektu  $\alpha$ 1-adrenolitycznego TLPD i innych leków o takim działaniu lub łączenia TLPD z lekami obniżającymi ciśnienie (np.  $\beta$ -adrenolityki, leki moczopędne) może być istotne obniżenie ciśnienia oraz hipotonia ortostatyczna grożąca upadkiem przy nagłej pionizacji [11]. Kolejnym efektem interakcji powstających głównie poprzez sumowanie się działań farmakokinetycznych jest zespół serotoninowy. Dochodzi do niego wskutek połączenia dwóch lub więcej preparatów, które w wyniku działania różnych mechanizmów zwiększają transmisję se-

**Tabela 4.** Najważniejsze induktory wybranych izoenzymów CYP450 (na podstawie [2, 4, 5])

Lek (grupa leków), substancja, produkt	1A2	2B6	2D6	3A4
glikokortykosteroidy				x
dym tytoniowy i marihuanowy	x			
efawirenz		x		x
etosuksymid				x
fenobarbital	x		x	x
fentytoina	x		x	x
karbamazepina	x		x	x
melatonina				x
modafinil	x	x		x
omeprazol	x			x
okskarbazepina				x
prymidon				x
ryfampicyna	x	x	x	x
szałwia lekarska				
rytonawir	x		x	
tipranawir	x			
topiramát				x
wyciąg z dziurawca				x
żeń-szeń			x	

rotoninergiczną (tab. 7) [4, 11]. Należy pamiętać, że zespół serotoninowy może być również efektem interakcji farmakokinetycznych, kiedy to dochodzi do nagłego wzrostu stężenia leku serotoninergicznego (np. SSRI, SNRI) w wyniku dołączenia do niego silnego inhibitora jego metabolizmu wątrobowego (np. klarytromycyny, ketokonazolu, flukonazolu lub leku antyretrowirusowego) [1, 4].

W końcu docieramy do ostatniego etapu, czyli wydalania leku i produktów jego metabolizmu, głównie przez nerki. Pamiętajmy, że u chorych z niewydolnością nerek część LPD wymaga redukcji dawki dobowej w celu uniknięcia kumulacji w organizmie, która może dawać efekty podobne do zahamowania metabolizmu wątrobowego, a zatem skutkować nasileniem działań niepożądanych i ujawnieniem się toksyczności leku. W celu uniknięcia tego zjawiska warto zapoznać się z ChPL leku przeciwdepresyjnego, który chcemy zastosować.

Osobnej uwagi wymagają pacjenci leczeni litem. Lit nie jest co prawda lekiem przeciwdepresyjnym, ale jego dołączenie stanowi jedną z najważniejszych i powszechnie stosowanych strategii potencjalizacji

Tabela 5. Wybrane interakcje leków przeciwdepresyjnych (LPD) z lekami niepsychiatrycznymi (na podstawie [2, 4])

Połączenie: lek + LPD	Możliwe interakcje, powikłania
bloker kanału wapniowego (diltiazem, werapamil, amlodypina, lerkanidypina) + SSRI	↑ ryzyka działań niepożądanych blokera kanału wapniowego na skutek blokowania jego metabolizmu i wzrostu stężenia
ciprofloksacyna + duloksetyna	znaczące pogorszenie tolerancji i ↑ ryzyka toksyczności leku przeciwdepresyjnego na skutek wzrostu jego stężenia
ciprofloksacyna + agomelatyna	znaczące pogorszenie tolerancji i ↑ ryzyka toksyczności leku przeciwdepresyjnego na skutek wzrostu jego stężenia
diuretyki pętlowe + SSRI/SNRI	↑ ryzyka hiponatremii (w tej grupie najmniej: paroksetyna)
enalapril + TLPD	hamowanie metabolizmu TLPD i wzrost ryzyka działań niepożądanych
erytromycyna + LPD	↑ ryzyka działań niepożądanych LPD na skutek wzrostu jego stężenia
esomeprazol + citalopram/escitalopram	↑ ryzyka działań niepożądanych LPD na skutek wzrostu jego stężenia
ketokonazol + agomelatyna/duloksetyna/ bupropion/mirtazapina/reboksetyna/ wenlafaksyna/wortioksetyna/TLPD	↑ ryzyka działań niepożądanych lub toksyczności leku przeciwdepresyjnego na skutek wzrostu jego stężenia
klarytromycyna + agomelatyna/ fluoksetyna/reboksetyna/wenlafaksyna/ trazodon	↑ ryzyka działań niepożądanych i toksyczności leku przeciwdepresyjnego na skutek wzrostu jego stężenia
klopidogrel + fluoksetyna/fluwoksamina/ TLPD	↓ działania przeciwpłytkowego klopidogrelu na skutek zaburzenia jego biotransformacji
klopidogrel + bupropion	↑ ryzyka drgawek na skutek zaburzenia metabolizmu bupropionu
lanzoprazol + citalopram/escitalopram/ wenlafaksyna	↑ ryzyka działań niepożądanych LPD na skutek wzrostu jego stężenia
lanzoprazol + fluoksetyna/fluwoksamina	↑ stężenia lanzoprazolu i ryzyka działań niepożądanych na skutek wzrostu jego stężenia
metadon + paroksetyna/fluwoksamina	↑ ryzyka toksyczności metadonu, w tym hipowentylacji na skutek zaburzenia jego metabolizmu
metoprolol + SSRI/SNRI/bupropion	↑ ryzyka: bradykardii, hipotensji, zawrotów głowy (najmniejsze w tej grupie: wenlafaksyna, sertralina) na skutek wzrostu stężenia β-blokera
nebiwolol + bupropion/paroksetyna	↑ ryzyka działań niepożądanych β-blokera na skutek wzrostu jego stężenia
omeprazol + citalopram/escitalopram	↑ ryzyka działań niepożądanych LPD na skutek wzrostu jego stężenia
propafenon + SSRI/SNRI/bupropion	↑ ryzyka bradykardii i zaburzeń przewodnictwa na skutek wzrostu stężenia propafenonu
propranolol + SSRI/SNRI/bupropion/ reboksetyna	↑ ryzyka: bradykardii, hipotensji, zawrotów głowy (najmniejsze w tej grupie: wenlafaksyna/sertralina) na skutek wzrostu stężenia β-blokera
sildenafil + fluwoksamina	↑ ryzyka działań niepożądanych sildenafilu na skutek wzrostu jego stężenia
statyny (atorwastatyna, simwastatyna, lowastatyna) + SSRI (zwłaszcza fluwoksamina)/TLPD	↑ ryzyka miopatii na skutek wzrostu stężenia statyny
tamoksifen + bupropion/duloksetyna/ paroksetyna/fluoksetyna	↓ transformacji tamoksifenu do aktywnych metabolitów i ↓ jego skuteczności w profilaktyce wznowy raka piersi
terbinafina + wenlafaksyna/wortioksetyna/ TLPD	↑ ryzyka działań niepożądanych LPD na skutek wzrostu jego stężenia
tiklopidyna + bupropion	↑ ryzyka drgawek na skutek zaburzenia metabolizmu bupropionu

SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, SNRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

leczenia przeciwdepresyjnego w przypadku depresji lekoopornej. Istnieje wiele substancji, które pomimo prawidłowej czynności nerek mogą doprowadzić do znaczącego upośledzenia wydalania litu przez nerki, co zwiększa ryzyko zatrucia (tab. 8).

Należy unikać ich stosowania w terapii łączonej z litem, a jeśli nie jest to możliwe, poziom litu powinien być odpowiednio często monitorowany (tj. przed dołączeniem leku mogącego zwiększać stężenie litu, po 7–14 dniach od dołączenia oraz w każdym

**Tabela 6.** Ryzyko toksyczności i powikłań narządowych w przebiegu terapii lekami przeciwdepresyjnymi (na podstawie [4, 5, 11–13])

Lek	Ryzyko					
	hepatotoksyczności	neutropenii	krwawień	hiponatremii	wydłużenia QTC	drgawek
agomelatyna	■	■	■	■	■	■
wortioksetyna	■	■	■	■	■	■
trazodon	■	■	■	■	■	■
mianseryna	■	■	■	■	■	■
mirtazapina	■	■	■	■	■	■
TLPD	■	■	KLO (ryzyko wysokie)	KLO (ryzyko wysokie)	■	■
duloksetyna	■	■	■	■	■	■
wenlafaksyna	■	■	■	■	■	■
reboksetyna	■	■	■	■	■	■
bupropion	■	■	■	■	■	■
SSRI	■	■	■	■	CIT, S-CIT, FLUO (ryzyko umiarkowane)	■

SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, KLO – klomipramina, CIT – citalopram, S-CIT – escitalopram, FLUO – fluoksetyna

**Tabela 7.** Wybrane leki o istotnym działaniu serotonergicznym (na podstawie [4])

Grupa leków	Przykłady
leki przeciwdepresyjne	SSRI, duloksetyna, wenlafaksyna, klomipramina, moklobemid w mniejszym stopniu: wortioksetyna, trazodon
leki przeciwbólowe	tramadol, petydyna, fentanyl
leki histaminolityczne będące składnikami preparatów OTC służących do leczenia przeziębienia	dekstrometorfan, triploidyna, prometazyna, difenhydramina
leki przeciwparkinsonowskie	selegilina, rasagilina
antybiotyki	linezolid
leki przeciwwymiotne	metoklopramid, setrony
narkotyki	MDMA, LSD, kokaina
preparaty ziołowe, zioła, rośliny	żeń-szeń, bakopa, jeżówka purpurowa

OTC – leki dostępne bez recepty

przypadku, kiedy nasilają się objawy nietolerancji litu lub następuje modyfikacja dawki leku mogącego wchodzić w interakcje z litem) [2].

Podsumowując – interakcje leków przeciwdepresyjnych są zjawiskiem złożonym i bardzo prawdopodobnym, jednak znajomość obszarów i mecha-

nizmów przedstawionych w niniejszym artykule w zestawieniu z prostą metodą mnemotechniczną, polegającą na prześledzeniu w wyobraźni drogi leku w organizmie pacjenta, pozwala je przewidzieć i zapobiec wynikającym z nich efektom niepożądanym.

**Tabela 8.** Najważniejsze czynniki mogące powodować wzrost stężenia litu we krwi (na podstawie [2, 5])

Czynnik	Efekt połączenia z litem
dieta ubogosodowa	↑ stężenia litu
diuretyki	<p>generalnie: ↑ stężenia litu i ryzyka nasilenia działań niepożądanych oraz zatrucia litem (zawsze konieczność monitorowania stężenia litu)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najmniejsze ryzyko: amilorid, furosemid, spironolakton</li> <li>• największe ryzyko: diuretyki tiazydowe, zwłaszcza hydrochlorotiazyd – ryzyko ↑↑ stężenia litu ok. 25–60%</li> </ul> <p>uwaga:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kombinacja diuretyków dodatkowo zwiększa ryzyko ↑ stężenia litu i nasilenia działań niepożądanych</li> <li>• „zioła moczopędne” również powodują ryzyko ↑ stężenia litu i nasilenia działań niepożądanych</li> </ul>
NLPZ	<p>↑ stężenia litu i ryzyka nasilenia działań niepożądanych oraz zatrucia litem – efekt zależny od określonego NLPZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• największe ryzyko (unikać połączenia z litem): ibuprofen, diklofenak, indometacyna, piroksykam, meloksykam, naproksen</li> <li>• umiarkowane ryzyko – pozostałe NLPZ (kontrolować stężenie litu)</li> <li>• najmniejsze ryzyko: kwas acetylosalicylowy, nimesulid</li> </ul>
inhibitory konwertazy angiotensyny	<p>↑ stężenia litu i ryzyka nasilenia działań niepożądanych oraz zatrucia litem</p> <p>uwaga: zjawisko może wystąpić z kilkutygodniowym opóźnieniem</p>
sartany	<p>↑ stężenia litu i ryzyka nasilenia działań niepożądanych oraz zatrucia</p> <p>uwaga: zjawisko może wystąpić z kilkutygodniowym opóźnieniem</p>

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

#### Piśmiennictwo

1. Woron J, Siwek M. O interakcjach i powikłaniach farmakoterapii. W: Psychiatria w medycynie. T. 3. Dialogi interdyscyplinarne. Rymaszewska J, Dudek D (red.). Medical Education, Warszawa 2018; 203-227.
2. Woron J, Siwek M, Wasik A. Interakcje leków w psychiatrii. AsteriaMed, Gdańsk 2019.
3. Woron J. Interakcje leków ziołowych. Medycyna po Dyplomie 2016; 1.
4. Siwek M. Dekalog leczenia depresji. Wyd. 2. Item-Publishing, Warszawa 2018.
5. Bazire S. Psychotropic drug directory 2018. Lloyd-Reinhold Publications Ltd 2018.
6. Law V, Knox C, Djoumbou Y i wsp. DrugBank 4.0: shedding new light on drug metabolism. Nucleic Acids Res 2014; 42: D1091-D1097.
7. Wishart DS, Knox C, Guo AC i wsp. DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. Nucleic Acids Res. 2008; 36: D901-D906.
8. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC i wsp. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res 2017; 46: D1074-D1082.
9. Woron J, Siwek M, Gorostowicz A. Adverse effects of interactions between antidepressants and medications used in treatment of cardiovascular disorders. Psychiatr Pol 2019; 53: 977-995.
10. Wasik A, Krupa A, Siwek M. Interakcje leków przeciwdepresyjnych, normotymicznych i przeciwpsychotycznych z pożywieniem. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2019; 35: 51-74.
11. Siwek M. Najważniejsze nieprawidłowości związane z leczeniem psychotropowym oraz ich potencjalne konsekwencje. W: Niekorzystne interakcje leków, aspekty kliniczne i prawne. Woron J, Tymiański R (red.). Medical Tribune Polska 2019.
12. Mazhar F, Pozzi M, Gentili M i wsp. Association of hyponatraemia and antidepressant drugs: a pharmacovigilance-pharmacodynamic assessment through an analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database. CNS Drugs 2019; 33: 581-592.
13. Rochoy M, Zakhem-Stachera C, Béné J i wsp.; Réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Antidepressive agents and hyponatremia: a literature review and a case/non-case study in the French Pharmacovigilance database. Therapie; 73: 389-398.

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marcin Siwek  
Zakład Zaburzeń Afektywnych  
Katedra Psychiatrii  
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński  
ul. Kopernika 21 A  
31-501 Kraków  
e-mail: marcin.siwek@uj.edu.pl