

PSIHOSOMATICĂ ȘI PSIHOFARMACOLOGIE

Dr. Sorina Năstase

Medic rezident psihiatrie Spitalul Al. Obregia, București

Dr. Alexandra Mihailescu

Medic rezident psihiatrie UMF „Carol Davila“, București

REZUMAT

Lucrarea analizează caracteristicile individuale și psihofarmacologice care pot influența interacțiunile farmacologice ale psihotropelor. Măsura în care parametrii individuali afectează intensitatea și durata acțiunii psihotropelor este studiată din perspectiva bio-psiho-socioculturală. Sunt trecute în revistă principalele categorii de medicamentele psihiatrice și posibilele lor interacțiuni cu medicamentele somatice, urmărind atât rolul principiilor farmacologice care ghidează eficiența și siguranța utilizării medicațiilor multiple, atunci când se impune o astfel de utilizare, cât și principalele mecanisme farmacodinamice și farmacocinetice care stau la baza interacțiunilor medicamentoase.

În final, sunt prezentate câteva recomandări referitoare la posibilele interacțiuni medicamentoase cu psihotropole, cu aplicabilitate practică pentru clinicieni.

INTRODUCERE

De sute de ani, medicii au fost conștienți că factorii psihiatrici influențează dezvoltarea și prognosticul bolilor somatice. Confirmarea științifică a acestor intuiții clinice s-a acumulat rapid. Psihoimunologia a documentat faptul că stresul și depresia pot torpila imunocompetența. Cercetările psihocardiologice au arătat că un comportament de tip A, atunci când este asociat cu ostilitate, mărește riscul de dezvoltare a bolilor cardiovasculare; aritmiiile ventriculare și ischemia miocardică sunt asociate cu stresul; și depresia majoră este asociată cu activitate trombocitară exagerată, ceea ce crește riscul de evenimente ischemice cardiace și cerebrovasculare.

Cercetările clinice nu au arătat numai rate relativ crescute ale bolilor psihiatrice în cele mai multe boli medicale, dar au demonstrat și faptul că prezența depresiei majore afectează negativ rezultatul unor boli somatice, precum infarctul miocardic acut. Mai mult, pacienții cu depresie post-AVC au un prognostic mai nefavorabil și rate mai mici de recuperare funcțională comparativ cu pacienții care nu sunt depresivi (1).

Răspunsul farmacologic (eficacitatea) și toxicologic (toxicitatea, efectele adverse) ale unui psihotrop sau ale unei asociații de psihotrope poate varia considerabil de la un pacient la altul și la același pacient, sau chiar poate varia pentru același medicament de-a lungul duratei tratamentului. Dimensiunile interacțiunilor farmacologice depind de parametrii individuali (fizici, psihologici și socioculturali) și farmacologici.

Factorii fizici individuali:

1. Vârsta: farmacocinetica psihotropelor variază cu vârsta, diferențele notabile observându-se la copii și la vârstnici comparativ cu adultul. Ambele categorii menționate anterior sunt mai sensibile la efectele medicației, deoarece capacitatea lor de metabolizare este mai redusă. Adaptarea posologiei se face prin reducerea dozei. Cu înaintarea în vârstă, conținutul de apă al organismului scade și cantitatea de țesut gras crește, astfel încât la vârstnic volumul de distribuție al compușilor hidrofilici este redus iar cel al compușilor lipofilici este crescut. În plus, majoritatea medicamentelor psihotrope (excepția fiind litiul) sunt legate de proteinele plasmatice, albumina, glicoproteinele. Când medicamentele sunt legate de proteine, nu sunt biodisponibile, adică nu ocupă receptorii din creier (2). Cu vârsta sau în insuficiența renală cronică, nivelul de albumină scade, și fracția liberă de medicament crește. Pentru anumite medicamente, o creștere a fracției libere de medicament duce la un metabolism mai rapid. De exemplu hipoalbuminemia determină creșterea clearance-ului benzodiazepinelor, prin inactivarea mai rapidă prin glucuronidare a medicamentului liber și a metaboliților activi (17, 18).

2. Greutatea corporală: cu cât masa corporală a unui individ este mai mare, cu atât concentrația sanguină a unei substanțe este mai mică pentru doza administrată. Acest factor este bine exemplificat în cazul consumului de alcool.

3. Sexul: substanțele hidrosolubile ating concentrații mai mari (de exemplu, alcoolul), iar cele liposolubile au concentrații mai reduse la femei comparativ cu bărbații, la doze de substanță și greutate corporale egale.

4. Sarcina: afectează absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea mai multor medicamente.

5. Starea de nutriție: administrarea anumitor medicamente cu mâncare le influențează absorbția (ziprasidona, trazodona); unele psihotrope necesită o dietă particulară (restricția alimentelor care conțin tiramină din dieta pacienților care primesc IMAO); pH-ul și enzimele digestive influențează absorbția; carența de proteine, minerale sau vitamine poate încetini metabolizarea hepatică a anumitor medicamente.

6. Starea de sănătate și bolile somatice asociate (diabet, boli gastro-intestinale, alcoolism cronic, patologia hepatică, renală sau alte condiții debilitante).

7. Factorii genetici: anumiți factori ereditari pot afecta absorbția sau metabolismul anumitor medicamente psihotrope, precum și sensibilitatea individuală. Din această cauză, dacă una dintre rudele cu ereditate comună și cu același diagnostic psihiatric a răspuns la un anumit psihotrop, se va încerca mai întâi respectivul medicament, șansele de răspuns fiind semnificativ crescute. Se va acorda o atenție specială atât fenomenelor de hipo- sau hiper-reactivitate la un anumit psihotrop, cât și efectelor adverse particulare care pot fi aceleași în cazul rudelor cu ereditate comună.

Factorii psihologici individuali:

1. starea psihologică a pacientului:

- trăsăturile imunogene de personalitate și rolul protector al acestora în psihiatrie (anxietate, depresie); umorul, optimismul, rezistența, memorizarea experiențelor anterioare (proprie sau relatate de alții), sugestibilitate, locusul de control intern (asumarea responsabilității pentru monitorizarea primelor simptome ale unui nou episod, aderența la tratamentul medicamentos) (3);
- ipoteza stres-vulnerabilitate în etiogeneza bolilor psihice (3);
- efectul benefic al psihoterapiei.

2. efectul placebo:

- ratele de remisiune ale depresiei sub tratamentul cu ISRS (inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei), cele mai frecvent utilizate antidepressive, sunt de 30-35%, în timp ce ratele de remisiune cu placebo sunt de 25% (4).

Factorii socioculturali individuali (5):

Contextul de mediu, familial, profesional, cultural și alți factori socioculturali pot influența activitatea unui medicament la un pacient dat.

- suportul sau presiunea socială:
 - o suportul emoțional, material, informațional din partea celor din jur
 - o stigmatizarea patologiei psihiatrice și a tratamentului psihotrop duce la scăderea demonstrată a complianței la tratament a pacientului, care se înscrie într-un cerc vicios: fiecare nouă recădere (de exemplu, în cazul schizofreniei sau al depresiei psihotice) accentuând stigma din partea anturajului.
- serviciile de reabilitare psihosocială a persoanelor cu tulburări psihiatrice; resocializarea, terapia ambientală (19);
- inadvertențele în evaluarea și diagnosticul condițiilor psihopatologice din cadrul diferitelor grupuri culturale (ex. supradiagnosticare, subdiagnosticare sau misdiagnosticare) pot rezulta dintr-o lipsă de înțelegere a prezenței variantelor culturale care duc la simptome asemănătoare psihopatologiei. Aceste variabile au fost descrise ca „sindroame culturale“ („culture-bound syndromes“) – (patologia pituitică în cazul etniei rome)?
- s-a demonstrat că prevalența fobiei sociale scade pe măsură ce statusul socio-economic crește (20);
- rolul religiei;
- consumul excesiv de alcool (ș.a. substanțe).

În rezumat, există diverși factori care afectează intensitatea și durata acțiunii unui psihotrop. Combinația acestor factori influențează dimensiunea efectului (5):

Efect = Substanță x Individ x Context,

unde:

Substanță = aspectele farmacologice ale substanței

Individ = caracteristicile fizice și psihologice ale individului

Context = contextul sociocultural în mijlocul căruia trăiește pacientul

Factorii farmacologici:

Interacțiunile medicamentoase merită întreaga atenție a medicului prescriptor, pentru a putea fi evitate rezultatele nedorite pentru toți cei implicați: morbiditate sau chiar mortalitate pentru pacient, responsabilitate legală pentru medic și costuri

crescute pentru sistemul de sănătate. Riscul interacțiunilor medicamentoase nedorite este în creștere direct proporțională atât cu creșterea numărului de agenți farmacologici disponibili, cât și a numărului de pacienți care primesc medicații multiple. Studiile au arătat că pacienții psihiatrici primesc mai multe medicații somatice („de corp“; din domeniul patologiei medicale interne) comparativ cu pacienții psihiatrici.

Este important pentru medicul prescriptor să aprecieze interacțiunea medicamentelor nu numai din perspectiva utilizării lor terapeutice, ci și pe baza farmacodinamicii și farmacocineticii medicamentelor.

Acest capitol prezintă medicamentele psihiatrice și posibilele lor interacțiuni cu medicamentele somatice, urmărind atât rolul principiilor farmacologice care ghidează eficiența și siguranța utilizării medicațiilor multiple, atunci când se impune o astfel de utilizare, cât și principalele mecanisme farmacodinamice și farmacocinetice care stau la baza interacțiunilor medicamentoase (6).

TIPURI DE INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Există două tipuri majore de interacțiuni medicamentoase: farmacocinetice și farmacodinamice.

Interacțiunile farmacocinetice sunt cel mai frecvent raportate și reprezintă modificări în absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea medicamentelor. Aproximativ jumătate dintre medicamentele prescrise în zilele noastre sunt afectate de enzimele citocromului P450 (CYP450).

Interacțiunile farmacodinamice reprezintă modificări în mecanismul de acțiune al medicamentelor, în sensul sinergizării sau antagonizării efectelor medicamentoase la nivelul receptorilor-țintă.

Interacțiunile farmacocinetice sunt cel mai frecvent studiate și raportate. Cele mai multe interacțiuni medicamentoase implică faza I a metabolizării (oxidarea) prin sistemul CYP 450. Acest sistem CYP 450 este împărțit în diferite enzime, dintre care cele mai frecvent implicate în interacțiunile medicamentoase sunt: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP2E1 și CYP 3A4.

Importanța interacțiunilor medicamentoase datorate sistemului CYP 450 depinde de dimensiunea inhibiției sau inducției enzimice și de fereastra terapeutică a medicamentului afectat. Dacă medicamentul A induce într-o măsură semnificativă enzima care metabolizează medicamentul B, medicamentul B va fi metabolizat mai rapid și s-ar putea să nu aibă efectul terapeutic scontat. Dacă

medicamentul C inhibă într-o măsură semnificativă enzima care metabolizează medicamentul D, acesta din urmă este posibil să se acumuleze până la niveluri toxice. Dacă un medicament are o fereastră terapeutică largă, modificarea nivelului său sanguin nu va fi clinic semnificativă, însă dacă fereastra terapeutică este îngustă, chiar și o mică modificare a nivelului seric va avea impact clinic.

Interacțiunile medicamentoase din faza a II-a a metabolizării (conjugarea) sunt mai puțin frecvente și implică uridin 5'-difosfat gluronoziltransferazele (UGT). Aceste enzime sunt identificate și clasificate într-o manieră asemănătoare sistemului CYP. Medicamentele pot exercita inducția sau inhibiția lor, dar prevalența acestor efecte este mai redusă, deoarece cele mai multe interacțiuni medicamentoase au loc în faza I a metabolizării CYP 450. Cele mai multe interacțiuni medicamentoase de fază a II-a sunt nesemnificative clinic, cu excepția câtorva medicamente care sunt în mod predominant metabolizate de acest sistem, cum sunt lamotrigina și diverși opioizi.

Alte interacțiuni medicamentoase farmacocinetice, care nu sunt clasificate ca fiind interacțiuni de faza I sau de faza a II-a, includ modificări în absorbția, distribuția și excreția sistemului transportor glicoproteinic P. Sistemul glicoproteinic P este un sistem transportor membranar ATP-dependent, localizat în membrana plasmatică a enterocitelor (unde intervine ca reglator al absorbției și biodisponibilității medicamentelor), în capilarele barierei hemato-encefalice (fiind unul dintre elementele cheie care împiedică accesul diverselor substanțe în SNC) și în celulele tubulilor renali. Ca și sistemele metabolice P450 și UGT, transportorul glicoproteinic P are substraturi, inductori și inhibitori. Inhibitorii și inductorii glicoproteinei P cresc, respectiv scad, nivelurile sanguine ale substraturilor acestora. Sistemul transportor glicoproteinic P reglează absorbția și biodisponibilitatea medicamentului în sânge și în SNC.

Aproape toate medicamentele psihotrope utilizează sistemul glicoproteinei P într-o anumită măsură, dar potențialul pentru interacțiuni medicamentoase datorate acestuia este dificil de prezis.

Tot în categoria interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice intră și cele datorate modificărilor absorbției, distribuției și excreției medicamentelor. Modificările pH-ului alimentar, prezența sau absența mâncării și rata motilității intestinale sunt numai câțiva factori care pot afecta absorbția. De exemplu, absorbția ziprasidonei este mult mai mare atunci când este administrată cu mâncare. Medicamentele care afectează excreția renală pot

modifica nivelurile plasmatice ale litiului. Un exemplu al influențării distribuției medicamentoase este cel al valproatului, ale cărui niveluri plasmatice libere sunt în mod semnificativ crescute de administrarea concomitentă, zilnică, a dozelor antipiretice de aspirină.

Interacțiunile medicamentoase farmacodinamice sunt foarte frecvente, pot fi prezise, și de cele mai multe ori pot fi evitate. Aceste interacțiuni reprezintă modificări în mecanismele medicamentoase și înțelegerea mecanismului de acțiune al unui medicament va oferi adesea înțelegerea posibilelor interacțiuni medicamentoase. Modificările ocupanței receptoriale și variațiile în nivelurile neurotransmițătorilor sunt cele mai frecvente tipuri de interacțiuni medicamentoase farmacodinamice.

De exemplu, activitățile anticolinergice sinergice ale amitriptilinei și benzotropinei pot produce constipație, retenție urinară și hipertermie. Un alt exemplu este sindromul serotoninergic central, care poate rezulta din combinarea unui inhibitor al monoaminooxidazei (MAO) și un inhibitor selectiv al recaptării de serotonină. Interacțiunile farmacodinamice pot fi prezise și evitate pe baza cunoașterii mecanismelor de acțiune și ocupanței receptoriale ale medicamentelor implicate.

POTENȚIALUL PENTRU INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE (CĂPRĂRII DE MEDICAMENTE)

Vor fi trecute în revistă acele interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice care sunt de semnificație/importanță clinică (7).

ANTIDEPRESIVELE:

Interacțiuni farmacocinetice (8) ale antidepressivelor:

- Bupropiona este frecvent utilizată pentru augmentarea ISRS-urilor (inhibitorilor selectivi de recaptare de serotonină) sau ca antidot pentru posibila disfuncție sexuală - efect secundar întâlnit la agenții serotoninergici. Este metabolizată în principal de P450 2B6,9. Tratamentul cu bupropionă poate crește concentrațiile celor mai multe antidepressive (9, 10) prin inhibarea CYP 2D6, ducând la un risc mai mare de efecte adverse.
- Concentrațiile antidepressivelor triciclice (ADT) pot crește marcat dacă sunt administrate în combinație cu inhibitorii CYP 2D6, cum sunt bupropiona, fluoxetina sau paroxetina (11,12).

- Sunătoarea poate să crească metabolismul mai multor antidepressive prin inducția enzimatică CYP 3A4 și a sistemului glicoproteic P, ceea ce poate să reducă eficiența antidepressivelor. Pacienții vor trebui întrebați de rutină dacă utilizează remedii naturiste în paralel cu medicația administrată.
- Sertralina și fluvoxamina inhibă CYP 2C9, care este responsabil de metabolizarea S-warfarinei, ceea ce poate crește riscul de sângerare (13). Și inhibitorii CYP 3A4 pot avea un risc în acest sens, prin inhibarea metabolismului R-warfarinei, în ciuda activității reduse a acestui izomer.

Interacțiuni farmacodinamice ale antidepressivelor:

- antidepressivele care cresc concentrațiile de serotonină pot inhiba agregarea plachetară. Acest efect poate accentua acțiunea medicamentelor care inhibă agregarea plachetară, ceea ce poate cauza risc de sângerare.
- combinarea antidepressivelor cu inhibitorii de catecol-O-metiltransferază (entacapona și tolcapona) poate duce la creșterea concentrațiilor de norepinefrină, serotonină și dopamină. Aceasta poate duce la un risc crescut de sindrom serotoninergic sau de criză hipertensivă.
- antidepressivele serotoninergice și noradrenergice pot interacționa farmacodinamic cu antidepressivele MAO (inhibitorii ale monoaminooxidazei) sau cu linezolid, antibiotic MAO, implicând un risc crescut de criză hipertensivă sau de sindrom serotoninergic.
- agoniștii de serotonină (ergotamina, sumatriptanul) utilizați în tratamentul migrenei pot crește riscul de sindrom serotoninergic atunci când sunt combinați cu antidepressive serotoninergice.
- combinarea sunătoarei cu cele mai multe dintre antidepressive poate duce la sindrom serotoninergic.

ANTIPSIHOTICELE:

Interacțiuni farmacocinetice (8, 16) ale antipsihoticelor:

- fumatul induce CYP 1A2 (8). Medicamentele metabolizate prin CYP 1A2, cum sunt clozapina, olanzapina și posibil haloperidolul, necesită doze mai mari la fumători pentru a atinge nivelul eficient terapeutic.
- concentrațiile antipsihoticelor pot fi afectate de multe medicamente CYP-inhibitoare, precum paroxetina, fluoxetina și altele.
- haloperidolul poate afecta metabolizarea diverselor opioide și al altor medicamente prin inhibiția CYP 2D6 (8).

- aproape toate antipsihoticele inhibă sistemul glicoproteic P în diferite grade.

Interacțiuni farmacodinamice ale antipsihoticelor:

- medicamentele antipsihotice pot deveni ineficiente atunci când sunt utilizate în combinație cu agoniști dopaminergici precum levodopa, pramipexol, amfetamine, metilfenidat și amantadina. Aceasta se datorează mecanismului opus al antipsihoticelor, care sunt antagoniști de dopamină.
- combinarea metoclopramidului și/sau a medicamentelor antipsihotice poate duce la un risc crescut de simptome extrapiramidale, prin antagonizarea receptorilor dopaminergici. Adesea poate fi observată agitație sau neliniște, manifestări ale akatiziei.
- combinarea aripiprazolului cu alte antipsihotice poate duce la reducerea eficacității celorlalte antipsihotice, din cauza afinității puternice a aripiprazolului pentru receptorii dopaminergici și antagonismului său parțial.

SEDATIV-HIPNOTICELE:

Interacțiuni farmacocinetice (8, 16) ale sedativ-hipnoticelor:

- inductorii CYP 3A4 (8) (ex. carbamazepina, glucocorticoizii, fenitoina, rifampicina, sunătoarea) pot reduce eficacitatea multor sedative-hipnotice, ducând la creșterea anxietății, o durată mai scurtă a efectului sau chiar la posibile simptome de sevraj.
- inhibitorii CYP 3A4 (8) (ex. cimetidina, ketonazolol, anumite antiretrovirale și antibiotice) pot crește efectele sedativ-hipnoticelor, ducând la o sedare crescută și alte efecte adverse.

Interacțiuni farmacodinamice ale sedativ-hipnoticelor:

- utilizarea sedativ-hipnoticelor în combinație cu alcoolul, antihistaminicele sau antipsihoticele poate duce la sedare excesivă. Pacientul va trebui avertizat în privința îndeplinirii acelor sarcini care necesită vigilență, cum este de exemplu conducerea unui autovehicul.
- combinarea benzodiazepinelor cu alți agoniști GABA poate duce la creșterea deprimării SNC și la sedare. Pacientul trebuie informat despre aceste potențiale efecte secundare.

ORTOTIMIZANTELE:

Interacțiuni farmacocinetice ale ortotimizantelor:

- carbamazepina este un inductor puternic al CYP 3A4 (8), crescând metabolizarea altor nume-

- acidul valproic inhibă enzimele CYP 2C (8), care sunt implicate în metabolizarea multor medicamente. Metabolizarea S-warfarinei este inhibată de acidul valproic, crescând potențialul risc de sângerare.

Interacțiuni farmacodinamice ale ortotimizantelor:

- acidul valproic scade clearance-ul lamotriginei, prin inhibarea UGT 1A4 (14, 15). Această interacțiune este de importanță clinică, având în vedere faptul că nivelurile crescute ale lamotriginei pot precipita sindromul Stevens-Johnson.

Sandson recomandă ca în utilizarea psihotropelor să fie cunoscute următoarele interacțiuni medicamentoase, utile pt. clinicieni (16):

1. Deveniți „experți“ în medicamentele pe care le prescrieți cel mai frecvent. În termeni absoluți, numărul agenților psihotropi este destul de modest și cei mai mulți dintre psihiatri prescriu în mod frecvent doar 10-20 de medicamente. Cel mai rezonabil și practic pentru medicii de alte specialități este să dobândească o cunoaștere temeinică a interacțiunilor medicamentoase ale acestor 10-20 de medicamente mai frecvent prescrise.
2. Acordați o atenție specială agenților care au o fereastră terapeutică îngustă. Cele mai multe dintre psihotropicele recent dezvoltate sunt mai sigure în supradoză, comparativ cu predecesorii lor. Așadar, o interacțiune medicamentoasă care să producă o creștere semnificativă a nivelului sanguin al mirtazapinei, de exemplu, este improbabil să ducă la un rezultat (deznodământ) periculos. Este de reținut faptul că ADT (antidepressivele triciclice) și litiul sunt potențial letale în supradoză, deci interacțiunile medicamentoase care produc creșteri semnificative ale nivelurilor sanguine ale acestora pot duce la morbiditate și mortalitate severe. Pentru a preveni astfel de efecte adverse, este necesară dobândirea cunoașterii detaliate a interacțiunilor medicamentoase ale agenților cu o fereastră terapeutică îngustă.
3. Consultați cât mai frecvent referințele (articole, cărți, tabele, programe pe computer) care vă orientează către detectarea vreunei interacțiuni medicamentoase. Această vigilență este utilă în două privințe. În primul rând, deciziile clinice luate sunt mai sigure decât cele făcute exclusiv pe baza memoriei, iar în al doilea rând – utilizarea repetată a resurselor, cu aplicarea lor în situațiile practice, este cea mai bună cale de a deveni familiar cu interacțiunile medicamentoase relevante.

4. Educați-vă pacienții să fie principalii cerberi ai interacțiunilor medicamentoase. Încurajați-i să țină evidența tuturor medicamentelor, remediilor naturiste și a elementelor semnificative de dietă sau ale stilului de viață (de ex., fumatul sau consumul de suc de grepfruit sau de ceai verde) și să prezinte această listă tuturor medicilor care îi consultă.
5. Încercați să selectați medicamentele care au cel mai mic risc de a precipita interacțiuni medicamentoase. De exemplu, dintre antibioticele macrolide, azitromicina are o eficacitate similară cu eritromicina și claritromicina. Aceste ultime două medicamente sunt inhibitori puternici ai P450 3A4 și ai glicoproteinei P. Azitromicina, nefiind un inhibitor semnificativ nici al 3A4, nici al glicoproteinei-P, este mult mai puțin probabil să producă interacțiuni medicamentoase față de eritromicină și claritromicină. În mod similar, antidepresivele venlafaxină și mirtazapină (care

nu sunt inhibitori puternici ai P450), precum și pravastatina și rosuvastatina (care nu sunt substraturi pentru P450 3A4) au o probabilitate mai mică comparativ cu ceilalți agenți din clasele lor de a produce toxicitate datorată afectării metabolismului.

CONCLUZII:

Înțelegerea interacțiunilor medicamentoase ale psihotropelor s-a îmbunătățit semnificativ în ultimii ani. Oricum, cantitatea imensă de informații din acest domeniu poate părea copleșitoare, ducând fie la ignorarea acestui subiect, fie la paralizie terapeutică. În viitor, este probabil ca programe sofisticate de calculator să permită clinicienilor prescrierea medicamentelor într-o manieră eficientă și cu adevărat sigură.

Până când acele zile vor veni, sperăm ca această trecere în revistă și aceste recomandări să se dovedească utile în a ajuta clinicienii să anticipeze și să evite interacțiunile medicamentoase.

BIBLIOGRAFIE

1. **A. Stoudemire, H. Bronheim, T.N. Wise** – „Why Guidelines for Consultation-Liaison Psychiatry?”
2. **Fait ML, Wise MG, Jachna JS ea.** – Psychopharmacology. In: Wise MG, Rundell JR, editors. The American Psychiatric Publishing Textbook of Consultation Liaison Psychiatry: Psychiatry in the Medically Ill. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2002. p. 939 - 87
3. **Iamandescu IB (ed)** – Dimensiunea psihosocială a practicii medicale, Ed Infomedica, 2002, p. 92-94, 309
4. **Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL.** – Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *British Journal of Psychiatry* 2001;178:234-41
5. Mohamed Ben Amar – „La polyconsommation de psychotropes et les principales interactions pharmacologiques associées”, 2004
6. 2006 Guide to Psychiatric Drug Interactions – **S.H. Preskorn & D. Flockhart.** *Primary Psychiatry* 2006; 13 (4): 35-64.
7. **Kutscher & Alexander** – A review of drug interactions with psychiatric medicines, *Journal of Pharmacy Practice* 2007
8. medicine.iupui.edu/flockhart/drug_interactions_v4.pdf
9. **Faucette SR, Hawke RL, Shord SS, Lecluyse EL, Lindley CM** – Evaluation of the contribution of cytochrome P450 3A4 to human liver microsomal bupropion hydroxylation. *Drug Metab Dispos* 2001; 29:1123-1129[Abstract/Free Full Text]
10. **Faucette SR, Hawke RL, Lecluyse EL, Shord SS, Yan B, Laethem RM, Lindley CM** – Validation of bupropion hydroxylation as a selective marker of human cytochrome P450 2B6 catalytic activity. *Drug Metab Dispos* 2000; 28:1222-1230
11. **Weintraub D** – Nortriptyline toxicity secondary to interaction with bupropion sustained-release. *Depress Anxiety* 2001; 13:50-52
12. Wellbutrin XL package insert. Research Triangle Park, NC, GlaxoSmithKline, 2005
13. **Sayal KS, Duncan-McConnell DA, McConnell HW, Taylor DM** – Psychotropic interactions with warfarin. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102:250-255
14. **Ethell BT, Anderson GD, Burchell B** – The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol* 2003; 65:1441-1449
15. Lamictal package insert. Greenville, NC, GlaxoSmithKline, 2004
16. **Sandson, Neil B., Armstrong, Scott C., Cozza, Kelly L.** – An Overview of Psychotropic Drug-Drug Interactions *Psychosomatics* 2005 46: 464-494
17. **Meyers B.** – The patient with renal disease. Treatments of Psychiatric Disorders: A Task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1989. p. 915-29.
18. **Vandel P.** – Antidepressant drugs in the elderly. Role of the cytochrome P450 2D6. (2003). *World of Biology and Psychiatry*, vol 4, p.74-80.
19. **Martha E. Wadsworth, Thomas M. Achenbach** – Explaining the Link Between Low Socioeconomic Status and Psychopathology: Testing Two Mechanisms of the Social Causation Hypothesis.. (2005) *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 73:6, 1146-1153
20. **Kessler, R.C., Stein, M.B., & Berglund, P.** – Social phobia subtypes in the National Comorbidity Survey. *American Journal of Psychiatry*, (1998). 155, 613-619.