

Interakcije psihofarmaka s lijekovima i hranom

Sutara, Nika

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:594126>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nika Sutara

Interakcije psihofarmaka s lijekovima i hranom

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju i psihološku medicinu KBC-a Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Marine Šagud i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Marina Šagud

POPIS KRATICA

5-HT1A – serotoniniski 5HT1A receptor

5-HT2 – serotoniniski 5HT2 receptor

ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim

ADHD – *engl. attention deficit and hyperactivity disorder*

BZD – benzodiazepini

CYP1A2 – citokrom P450 1A2

CYP2D6 – citokrom P450 2D6

CYP3A4 – citokrom P450 3A4

DOAK – direktni oralni antikoagulansi

DZP - diazepam

ED50 – medijan efektivne doze

EPS – ekstrapiramidalni simptomi

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

LD50 – medijan letalne doze

MAOI – inhibitori monoaminooksidaze

NET – noradrenalinski transporter

NMS – neuroleptički maligni sindrom

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

OAK – oralni antikoagulansi

SSRI – selektivni inhibitori ponovnog unosa serotoninina

SNRI – selektivni inhibitori ponovnog unosa serotoninina i noradrenalina

SŽS – središnji živčani sustav

TCA – triciklički antidepresivi

TD50 – medijan toksične doze

UGT – uridin difosfat-glukuronil-transferaza

Vd – volumen distribucije

VKA – antagonisti vitamina K

Sadržaj

1. Sažetak.....	i
2. Summary	ii
3. UVOD.....	1
3.1. Farmakodinamika	1
3.2. Farmakokinetika	3
4. ANTIDEPRESIVI	5
4.1. SSRI i SNRI.....	5
4.1.1. Farmakodinamika	6
4.1.2. Farmakokinetika	8
4.2. TETRACIKLIČKI I UNICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI.....	11
4.2.1. Farmakodinamika	11
4.2.2. Farmakokinetika	12
4.3. TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI	13
4.4. MAO INHIBITORI.....	14
5. ANTIPSIHOTICI.....	16
5.1. TIPIČNI ANTIPSIHOTICI	19
5.1.1. Farmakodinamika	19
5.1.2. Farmakokinetika	20
5.2. ATIPičNI ANTIPSIHOTICI	21
5.2.1. Farmakodinamika	21
5.2.2. Farmakokinetika	23
6. ANKSIOLITICI.....	25
6.1. BENZODIAZEPINSKI ANKSIOLITICI	26
6.1.1. Farmakodinamika	26
6.1.2. Farmakokinetika	26
6.2. NEBENZODIAZEPINSKI ANKSIOLITICI.....	27
6.2.1. Farmakodinamika	27

6.2.2. Farmakokinetika	28
7. STABILIZATORI RASPOLOŽENJA.....	29
7.1. LITIJ	30
7.2. ANTIKONVULZIVI	31
8. Zaključak	33
9. Zahvale	34
10. Literatura	35
11. Životopis	43

1. Sažetak

Naslov: Interakcije psihofarmaka s lijekovima i hranom

Autor: Nika Sutara, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Psihijatrijske bolesti važan su javnozdravstveni izazov kako u Hrvatskoj tako i u svijetu. Pacijenti koji se suočavaju s tim poremećajima često imaju i somatske bolesti kao komorbiditete, što dodatno komplicira njihovo liječenje. Zbog toga nije rijetka pojava da ti pacijenti istovremeno koriste različite lijekove za tretiranje svojih psihičkih i fizičkih tegoba. Još 1960-ih godina prepoznato je da lijekovi mogu imati međusobne interakcije koje bitno utječu na terapijski ishod. Razumijevanje farmakokinetičkih i farmakodinamičkih aspekata tih interakcija od ključne je važnosti za pružanje optimalne skrbi pacijentima. Farmakokinetika se bavi procesima apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije lijekova u organizmu, dok farmakodinamika proučava biološke učinke lijekova i mehanizme njihova djelovanja na receptore, a kombinacija tih disciplina omogućuje razumijevanje kako lijekovi međusobno djeluju i kako to može utjecati na terapijski učinak. Interakcije psihofarmaka međusobno, ali i s drugim lijekovima te s hranom su od iznimne važnosti jer mogu značajno utjecati na efikasnost i sigurnost terapije. Integrirani pristup koji uključuje razumijevanje farmakokinetičkih i farmakodinamičkih navedenih interakcija omogućuje primjenu individualizirane terapije, što minimizira rizik od štetnih interakcija istovremeno osiguravajući optimalnu sigurnost i efikasnost liječenja pacijenata sa psihičkim poremećajima i somatskim komorbiditetima. Takav pristup ne samo da poboljšava terapijske ishode, nego i znatno pridonosi ukupnoj kvaliteti života pacijenata smanjujući rizik od nuspojava i povećavajući učinkovitost liječenja.

Ključne riječi: farmakokinetika; farmakodinamika; interakcije lijekova.

2. Summary

Title: Interactions of psychopharmaceuticals with drugs and food

Author: Nika Sutara, University of Zagreb, School of Medicine

Psychiatric illnesses represent a significant public health challenge both in Croatia and worldwide. Patients dealing with these disorders often have somatic diseases as comorbidities, which further complicates their treatment. Consequently, it is not uncommon for these patients to simultaneously use different medications to treat their psychological and physical ailments. Since the 1960s, it has been recognized that different drugs can have interactions that significantly impact therapeutic outcomes. Understanding these interactions' pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects is crucial for optimal patient care. Pharmacokinetics deals with the processes of absorption, distribution, metabolism, and elimination of drugs in the body, while pharmacodynamics studies the biological effects of drugs and their mechanisms on cell receptors. The combination of these disciplines enables an understanding of how drugs interact with each other and how this can affect the therapeutic outcomes. Interactions between psychopharmaceuticals themselves, but also with other medications and food, are of utmost importance as they can significantly impact the efficacy and safety of the therapy. An integrated approach that includes understanding pharmacokinetic and pharmacodynamic of aforementioned interactions allows for the application of individualized therapy, which minimizes the risk of harmful effects while ensuring the optimal safety and efficacy of treatment for patients with psychiatric disorders and somatic comorbidities. Such an approach improves therapeutic outcomes and significantly contributes to patients' overall quality of life, reducing the risk of side effects and increasing treatment efficiency.

Key words: pharmacokinetics; pharmacodynamics; drug - drug interactions.

3. UVOD

Interakcije psihofarmaka s lijekovima i hranom bitan su aspekt kliničke medicine s povijesnim počecima u šezdesetim godinama prošlog stoljeća. Ključno otkriće tog razdoblja bilo je međusobno djelovanje lijekova putem promjena u apsorpciji, metabolizmu i eliminaciji, a posebno značajan primjer takvih interakcija koji je potaknuo daljnja istraživanja bilo je uočavanje hipertenzivnih kriza kod pacijenata liječenih inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) nakon konzumacije sireva bogatih tiraminom (1). I u današnjoj kliničkoj praksi analiza interakcija psihofarmaka s drugim lijekovima i hranom ima važnu ulogu. Politerapija, koja je česta zbog sve veće incidencije kroničnih bolesti, dodatno povećava složenost terapijskog odabira i rizik od klinički značajnih interakcija. Razumijevanje i prepoznavanje farmakokinetičkih reakcija apsorpcije, distribucije, metabolizma i ekskrecije lijekova te farmakodinamičkog učinka lijekova na molekularnoj i staničnoj razini ključni su za osiguranje sigurnosti i učinkovitosti terapije, a kontinuirano praćenje, prilagodba terapijskih režima i edukacija pacijenata o mogućim interakcijama s hranom i drugim lijekovima postaju nužni kako bi se minimizirali rizici i optimizirali ishodi liječenja (2).

3.1. Farmakodinamika

Farmakodinamika se bavi proučavanjem biokemijskih i fizioloških učinaka lijekova te njihovih mehanizama djelovanja. Svaki lijek ostvaruje svoje učinke kroz interakcije na molekularnoj razini, što rezultira promjenama u funkciji ciljne molekule. Razumijevanje načina na koje lijekovi djeluju

na stanične receptore kako individualno tako i u kombinaciji s drugim lijekovima, omogućuje optimizaciju terapijskih protokola, smanjenje neželjenih interakcija i poboljšanje efikasnosti liječenja (3, 4). Jedni od temeljnih koncepata farmakodinamike koji se koriste za opisivanje odnosa između doze lijeka i njegova učinka jesu potentnost i efikasnost. Potentnost se odnosi na koncentraciju ili dozu lijeka potrebnu za postizanje 50 % maksimalnog učinka tog lijeka. Ovisi o afinitetu receptora za vezanje lijeka i učinkovitosti interakcije između lijeka i receptora. Lijek se smatra potentnijim ako je potrebna niža doza ili koncentracija za postizanje 50 % maksimalnog učinka. S druge strane, efikasnost predstavlja maksimalan učinak koji se može očekivati od određenog lijeka. To znači da, kada se postigne određeni stupanj učinka, daljnje povećanje doze lijeka neće rezultirati većim učinkom. Maksimalna efikasnost lijeka važna je za donošenje kliničkih odluka kada je potreban veliki terapijski odgovor (5). U kvantitativnom odnosu doze i odgovora na lijekove bitno je razumjeti i pojmove medijana efektivne doze (ED50), medijana letalne doze (LD50) i medijana toksične doze (TD50) kako bi se opisali različiti aspekti djelovanja lijeka. ED50 je doza lijeka koja je potrebna da bi se postigao terapijski odgovor u polovici populacije koja dobiva lijek. LD50 je doza lijeka koja je smrtonosna za polovicu populacije, a TD50 predstavlja dozu lijeka potrebnu da bi se postigao određeni toksični učinak kod 50 % ispitanika. Omjer TD50 i ED50 označava terapijski indeks koji pomaže razumjeti koliko je lijek selektivan u svojem djelovanju te koliko je siguran za korištenje, što optimizira terapijski pristup i sprječava interakcije lijekova koje mogu ugroziti sigurnost i učinkovitost liječenja (5, 6).

Osim odnosa doze lijeka i biološkog odgovora koje opisuju prethodno navedeni pojmovi, za preciznije predviđanje terapijskog odgovora i potencijalnih interakcija važno je razmatranje koncentracije lijeka u odnosu na odgovor, uz poznavanje interakcija s receptorima i biološkim

procesima. Koncept receptora ima važnu ulogu u razvoju lijekova i donošenju terapijskih odluka u kliničkoj praksi. Receptori su odgovorni za selektivnost djelovanja lijeka, jer molekularne karakteristike lijeka određuju njegov afinitet za specifične receptore. Promjene u kemijskoj strukturi lijeka mogu drastično utjecati na afinitet, što rezultira promjenama u terapijskim i toksičnim učincima (5). Receptori se nalaze unutar stanica ili na površini stanica i reagiraju na kemijske tvari (ligande). Ligandi se vežu na specifično mjesto receptora i pokreću odgovore u stanicama. Agonisti imitiraju prirodne ligande kako bi potaknuli sličan odgovor u organizmu, dok antagonisti blokiraju djelovanje tih molekula i stoga inhibiraju fiziološki odgovor. Potpuni agonisti imaju visoku učinkovitost jer u potpunosti aktiviraju receptore, dok parcijalni agonisti proizvode samo djelomičan odgovor. Antagonist se veže na mjesto djelovanja, ali ne izaziva konformacijske promjene i ne proizvodi odgovor. Kompetitivni antagonisti smanjuju mogućnost da se ligand ili agonist vežu na mjesto djelovanja. S druge strane, nekompetitivni antagonisti vežu se na receptor na način koji ne ovisi o prisutnosti agonista i često mogu trajno blokirati receptore (5, 7).

3.2. Farmakokinetika

Dok farmakodinamika proučava učinke koje lijek ima na tijelo, farmakokinetika se bavi putovanjem lijeka kroz tijelo, tj. načinom na koji tijelo djeluje na lijek. Proučavanjem procesa apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja omogućuje optimalno propisivanje lijekova uz maksimalnu učinkovitost i minimalne rizike (8). Apsorpcija je proces koji se odnosi na prelazak lijeka s mjesta primjene u krvotok. Ona utječe na brzinu i količinu lijeka koja dopijeva do ciljanog mjesta djelovanja. Bioraspoloživost jest postotak primijenjenog lijeka koji dopijeva u sistemsku cirkulaciju i aktivno djeluje u tijelu. Na bioraspoloživost utječu način primjene, apsorpcija i prvi prolaz kroz jetru (engl. *first-pass effect*). Različiti načini primjene lijekova, poput oralnog,

intravenskog, intramuskularnog, supkutanog i transdermalnog, imaju specifične karakteristike apsorpcije i utječu na bioraspoloživost (5, 8). Distribucija opisuje kako se lijek raspoređuje po tijelu nakon apsorpcije. Taj proces ovisi o biokemijskim svojstvima lijeka i fiziologiji pacijenta, a na njega mogu utjecati polaritet, veličina molekula, sposobnost vezivanja za proteine, ali i tjelesna građa pacijenta. Volumen distribucije (V_d) ključni je parametar koji opisuje koliko se lijek raspodijelio po tijelu. Definiira se kao omjer količine lijeka u tijelu i njegove koncentracije u plazmi i osigurava da terapijske razine budu postignute i održane unutar željenih granica (8). Biotransformacija je proces u kojem tijelo modificira i eliminira strane tvari (ksenobiotike) poput lijekova, okolišnih toksina i drugih kemikalija. Obično se odvija u dvije faze: fazu I i fazu II. Faza I uključuje uvođenje funkcionalne skupine, tj. hidroksilaciju, oksidaciju ili redukciju, u ksenobiotik čineći ga topljivijim u vodi i podložnijim daljnjem metabolizmu. Tu fazu primarno kataliziraju enzimi poput citokroma P450 (CYP), koji se nalaze u različitim tkivima, posebno u jetri. Faza II uključuje reakcije konjugacije, gdje se metaboliti iz faze I vežu s endogenim molekulama poput glukuronske kiseline, sulfata ili aminokiselina. Razumijevanje mehanizama biotransformacije ključno je za predviđanje interakcija lijekova i upravljanje njima jer određeni lijekovi mogu inducirati ili inhibirati specifične enzime biotransformacije dovodeći do promjena u metabolizmu i eliminaciji drugih lijekova metaboliziranih istim enzimima (5, 9). Citokromi P450 (CYP) hemoproteini su smješteni u glatkom endoplazmatskom retikulumu različitih tkiva, pretežno u jetri, ali i u bubrezima, crijevima, koži i plućima. Najznačajnije i najzastupljenije CYP izoforme u metabolizmu lijekova jesu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. One su zajedno odgovorne za metabolizam većine često korištenih lijekova i stranih tvari u organizmu. Glavna je funkcija tih enzima oksidativna biotransformacija nepolarnih

molekula lijekova i ksenobiotika u polarne metabolite koji se mogu lakše izlučiti iz organizma (5, 10).

Objašnjeni su osnovni principi farmakokinetike i farmakodinamike koji su ključni za razumijevanje učinaka i mehanizama djelovanja lijekova, a dalje u tekstu bit će opisane skupine psihofarmaka te njihove najznačajnije interakcije, što će pružiti detaljniji uvid u njihovu primjenu i sigurnost u kliničkoj praksi.

4. ANTIDEPRESIVI

4.1. SSRI i SNRI

SSRI (selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina) iskazuju svoj terapijski učinak kroz složeni mehanizam djelovanja na serotoninergički sustav u mozgu. Na početku terapije, blokiranjem ponovnog unosa serotonina, dolazi do naglog porasta razine serotonina u somatodendritičkom području serotoninergičkih neurona u području moždanog stabla. Taj akutni porast serotonina aktivira presinaptičke 5-HT_{1A} autoreceptore na dendritima, što u početku inhibira daljnje otpuštanje serotonina iz neurona. Međutim, kontinuirani podražaj tih autoreceptora postupno dovodi do njihove desenzitizacije i smanjene inhibicije otpuštanja serotonina. Uslijed desenzitizacije 5-HT_{1A} autoreceptora dolazi do pojačanog otpuštanja serotonina iz aksonskih završetaka serotoninergičkih neurona u različitim moždanim regijama. Taj porast serotonina u sinapsama zatim aktivira postsinaptičke 5-HT receptore, poput 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} i 5-HT₃ receptora, što inicijalno može uzrokovati nuspojave (11). SSRI-ovi pokazuju znatno manje

nuspojava u odnosu na starije generacije antidepresiva poput tricikličkih antidepresiva (TCA) i inhibitora monoaminooksidaze (MAOI). Stoga se SSRI-ovi obično propisuju kao prva terapijska linija u liječenju depresivnih poremećaja (11, 12). U usporedbi sa SSRI antidepresivima, koji primarno djeluju na povećanje razine serotonina inhibicijom serotoninskog transportera (SERT), SNRI-ovi (selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina), koji također inhibiraju SERT, djeluju i na povećanje noradrenalina. Inhibiraju i NET (noradrenalinski transporter) odgovoran za ponovno preuzimanje noradrenalina natrag u presinaptičke neurone, čime povećavaju njegovu dostupnost u sinaptičkoj pukotini (5, 11).

4.1.1. Farmakodinamika

SSRI-ovi, iako rijetko, imaju potencijal za stupanje u farmakodinamske interakcije s drugim lijekovima. Te interakcije, koje će biti detaljnije opisane u nastavku, ne uzrokuju promjene u koncentracijama lijekova u cirkulaciji ili na mjestu djelovanja, nego mijenjaju njihov konačni učinak u organizmu uslijed djelovanja dvaju lijekova na isti receptor. Na primjer hiponatrijemija je moguća nuspojava svih antidepresiva, s najvišim rizikom kod primjene SNRI-ova i SSRI-ova. Simptomi mogu varirati od blažih, poput mučnine, povraćanja, glavobolje, konfuzije, umora, razdražljivosti i slabosti, do najtežih komplikacija, poput konvulzivnih napadaja, kome i respiratornog aresta. Klinički značajna hiponatrijemija obično se javlja kod umjerenih (koncentracija natrija u krvi 125-129 mmol/L) ili teških (koncentracija natrija u krvi < 125 mmol/L) slučajeva, iako i blagi poremećaj može biti simptomatski (13). Mehanizam nastanka hiponatrijemije kod primjene SSRI-ova nije u potpunosti razjašnjen, ali se smatra da je prvenstveno posredovan indukcijom sindroma neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) uslijed djelovanja na središnji živčani sustav (SŽS) i poremećaja regulacije lučenja

vazopresina, što dovodi do retencije vode i razrjeđenja koncentracije serumskog natrija. Dodatno, postoje dokazi da inhibicija prijenosnika za ponovni unos serotonina (SERT), na koju se vežu SSRI-ovi, može pridonijeti razvoju hiponatrijemije, uz moguće djelovanje na druge neurotransmitske sustave te direktne učinke na funkciju bubrega i izlučivanje natrija (14).

Također i SNRI-ovi mogu uzrokovati hiponatrijemiju, pogotovo kod osoba koje su liječene i diureticima i ACE inhibitorima. Istraživanja pokazuju da SNRI-ovi imaju veću vjerojatnost indukcije hiponatrijemije u usporedbi sa SSRI-ovima, a unutar skupine SNRI-ova duloksetin se izdvaja kao lijek s većim brojem prijava hiponatrijemije i SIADH-a (13, 14).

Korištenje SSRI-ova i SNRI-ova povezano je i s povećanim rizikom od krvarenja. Jedan od glavnih mehanizama jest inhibicija pohrane serotonina u trombocitima, što remeti njihovu normalnu funkciju aktivacije i agregacije pri vaskularnom oštećenju, a predloženi su i drugi indirektni mehanizmi vezani uz trombocite, poput interakcije s glikoproteinom IIb/IIIa receptorom na njihovoj površini. Rizik krvarenja dodatno se povećava kod istodobne primjene navedenih skupina antidepresiva i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) ili drugih antitrombocitnih lijekova. Iako podaci upućuju na umjereno povećan rizik pri samoj primjeni SSRI-ova, kombinacija s NSAID lijekovima značajno povećava mogućnost krvarenja, ponajviše u gornjem dijelu probavnog sustava (15, 24). Rizik od krvarenja povisuje istovremeno uzimanje SSRI-ova i oralnih antikoagulansa (OAK), u usporedbi s primjenom samo OAK-a, zbog djelovanja SSRI-ova na transporter za ponovni unos serotonina na membranama trombocita, smanjujući sadržaj serotonina unutar trombocita za 80-90 %, čime se s vremenom smanjuje učinkovitost hemostaze. Iako taj povećani rizik ne znači da bi se trebala obustaviti primjena bilo SSRI-ova bilo OAK-a, mogu se poduzeti koraci za smanjenje rizika poput korištenja direktnih oralnih antikoagulansa (DOAK), za

koje se pokazalo da imaju manji potencijal za interakcije sa SSRI-ovima – u usporedbi s antagonistima vitamina K (VKA) (16). Još jedna moguća posljedica interakcija SSRI-ova i SNRI-ova s drugim lijekovima jest serotoniniski sindrom. Bilo koja kombinacija dva serotoninergička lijeka može potencijalno izazvati serotoniniski sindrom, no najpoznatija je kombinacija SSRI-ova s MAOI-ovima. Serotonin ili 5-hidroksitriptamin (5-HT) sintetizira se iz triptofana i pohranjuje u vezikulama oslobađajući se u sinaptičku pukotinu nakon stimulacije. Zatim se metabolizira monoaminooksidazom-A (MAO-A) u 5-hidroksiindoloctenu kiselinu. Serotonin se veže na različite 5-HT receptore, pri čemu postoje dokazi koji sugeriraju da 5HT-2A receptori igraju ključnu ulogu u razvoju serotoniniskog sindroma. Mehanizmi uzrokovani interakcijama navedenih lijekova koji leže u osnovi serotoniniskog sindroma uključuju inhibiciju preuzimanja serotonina, smanjenje metabolizma serotonina, povećanu sintezu serotonina, povećano oslobađanje serotonina i aktivaciju serotoninergičkih receptora. Ta kaskada događaja dovodi do prekomjerne stimulacije receptora za serotonin, što rezultira raznim simptomima koji mogu uključivati agitaciju, konfuziju, halucinacije, hipertermiju, tremore, proljev, a u težim slučajevima čak i smrt. Težina simptoma može varirati od blagih do životno ugrožavajućih, ovisno o stupnju aktivacije receptora za serotonin i individualnoj osjetljivosti (5, 17, 18).

4.1.2. Farmakokinetika

SSRI antidepresivi poznati su po farmakokinetičkim interakcijama s drugim lijekovima zbog svojeg utjecaja na enzime jetre iz skupine citokroma P450 (CYP). (Tablica 1.) Tri SSRI-ja posebno se ističu kao snažni inhibitori CYP enzima povećavajući razine drugih lijekova: fluoksetin je snažan inhibitor enzima CYP2D6 i 2C19, fluvoksamin snažno inhibira enzime CYP1A2, 2C19, 3A4 i 3A5, a paroksetin je snažan inhibitor enzima CYP2D6. Sertralin također postaje snažan

inhibitor CYP2D6, ali samo pri višim dozama, dok citalopram i escitalopram nemaju značajniji učinak na aktivnost CYP sustava (12, 19). Antipsihotici poput klozapina, olanzapina i risperidona najčešće pokazuju značajne farmakokinetičke interakcije zbog inhibicije CYP450 enzima uzrokovane SSRI-ovima. Svaki antipsihotik ima svoj jedinstveni metabolički profil, no većina se metabolizira putem jednog ili više enzima iz skupine CYP450 uključujući CYP2D6, CYP3A4/5 i CYP1A2. Klozapin, olanzapin i risperidon antipsihotici su čija koncentracija može biti promijenjena zbog inhibicije enzima CYP450 od strane SSRI-ova. Kada se SSRI-ovi koriste zajedno s klozapinom, koncentracija klozapina može porasti do toksičnih razina (20, 21). Interakcije između SSRI-ova i antiepileptika, kao što su valproat i karbamazepin, značajne su i dobro dokumentirane. Kada se valproat koristi zajedno s fluoksetinom, dolazi do inhibicije enzima CYP2C9, što rezultira povećanjem razine valproata u serumu iznad terapijskog raspona. Ta situacija može izazvati ozbiljne nuspojave, što često zahtijeva prekid primjene fluoksetina (22). Fluvoksamin, kao snažan inhibitor enzima CYP2C9 i CYP1A2, može ući u interakciju s oralnim antikoagulansima (OAK). Inhibicija CYP2C9 dovodi do povećane plazmatske koncentracije aktivnog S-varfarina, što rezultira prekomjernom antikoagulacijom i povećava rizik od krvarenja. Istodobno inhibicija CYP1A2 povećava koncentraciju neaktivnog R-varfarina, koji je također snažan inhibitor CYP2C9 (23). Fluvoksamin, osim što djeluje kao inhibitor CYP1A2, može biti i njegov supstrat. Duhanski dim pokazao se kao značajan induktor spomenutog enzima, zbog čega pušači imaju niže maksimalne koncentracije i stabilne koncentracije fluvoksamina, duloksetina, olanzapina i klozapina, te može biti potrebno povećanje doze za postizanje terapijskog učinka (80). SNRI antidepresivi imaju relativno manje interakcija s CYP450 enzimima u usporedbi sa SSRI-ovima. Venlafaksin je supstrat, ali ne i inhibitor CYP2D6 ili drugih izoenzima, dok je desvenlafaksin supstrat za CYP3A4. Duloksetin, s druge strane, djeluje kao umjereni inhibitor

CYP2D6, zbog čega se preporučuje oprez kada se duloksetin koristi zajedno s lijekovima koji se opsežno metaboliziraju putem CYP2D6 i imaju uski terapijski indeks, uključujući određene tricikličke antidepresive (nortriptilin, amitriptilin i imipramin), fenotiazine i neke antiaritmike klase 1C poput propafenona i flekainida. Osim toga, atipični antipsihotici i duloksetin često se koriste zajedno u kliničkoj praksi. Neki antipsihotici, kao što su risperidon i aripiprazol, također su supstrati CYP2D6, pa istovremena primjena duloksetina može rezultirati višim plazmatskim koncentracijama tih antipsihotika, zbog čega je nužno pažljivo praćenje i prilagodba doziranja (5, 25).

Tablica 1. Enzimi citokroma P450 i njihovi supstrati

CYP1A2	CYP3A4	CYP2C19	CYP2D6
agomelatin	alprazolam	ciklofosfamid	duloksetin
duloksetin	aripiprazol	citalopram	flufenazin
estradiol	buprenorfin	diazepam	haloperidol
klomipramin	eszopiklon	fenitoin	kodein
klozapin	karbamazepin	fenobarbiton	maprotilin
kofein	kariprazin	indometacin	metadon
melatonin	klonazepam	omeprazol	mirtazapin
mirtazapin	kvetiapin	progesteron	neki antiaritmici
olanzapin	lakoamid	propranolol	risperidon
promazin	levomepromazin	varfarin	sertindol
propranolol	lurasidon		tramadol
teofilin	makrolidni antibiotici		venlafaksin
	metadon		vortioksetin
	mirtazapin		β-blokatori
	midazolam		
	promazin		

4.2. TETRACIKLIČKI I UNICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI

Tetraciklički i uniciklički antidepresivi predstavljaju skupine antidepresiva koje se ističu svojim drugačijim kemijskim strukturama i mehanizmima djelovanja. Ova kategorija uključuje lijekove kao što su bupropion, mirtazapin, amoksapin, vilazodon i maprotilin. Tetraciklički antidepresivi, kao što ime sugerira, imaju kemijsku strukturu koja uključuje četiri međusobno povezana prstena. Mirtazapin je značajan primjer tetracikličkog antidepresiva. Kemijski pripada skupini piperazinoazepinskih spojeva, a njegov mehanizam djelovanja uključuje antagonizam α_2 autoreceptora na noradrenergičkim neuronima i α_2 heteroreceptora na serotoninским neuronima, kao i antagonizam 5-HT_{2A} i 5-HT₃ receptora. Metabolizira se demetilacijom, hidroksilacijom i konjugacijom s glukuronidom, a više izoenzima CYP sudjeluje u njegovu metabolizmu, uključujući 2D6, 3A4 i 1A2. Uniciklički antidepresivi, s druge strane, karakterizirani su jednostavnijom strukturom koja sadrži samo jedan prsten. Bupropion, kao primjer unicikličkog antidepresiva, djeluje kao inhibitor ponovnog unosa noradrenalina i dopamina i prolazi opsežan jetreni metabolizam te ima značajan efekt prvog prolaza (5, 26, 27).

4.2.1. Farmakodinamika

Bupropion, kao inhibitor ponovnog unosa neurotransmitora, posebno dopamina i noradrenalina, može utjecati na neurokemijski sustav mozga kada se kombinira s drugim lijekovima. Kada se koristi s drugim antidepresivima ili antipsihoticima, bupropion može pojačati učinke tih lijekova ili povećati rizik od nuspojava, uključujući rizik od konvulzija, što je i njegova najozbiljnija

nuspojava (28). Mirtazapin je poznat kao snažan antagonist histaminskih H1 receptora, što značajno pridonosi njegovim sedativnim učincima. Kombinacija mirtazapina s drugim sedirajućim lijekovima može rezultirati pojačanom sedacijom i psihomotornom depresijom (5, 29). Mirtazapin može biti povezan i s rizikom od serotoninskog sindroma kada se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima koji povećavaju serotoninsku aktivnost s obzirom na to da, kao snažan antagonist histaminskih H1 receptora, također može pospješiti serotoninergičnu neurotransmisiju putem 5-HT1A receptora i time dovesti do kumulativnog učinka serotonina (28).

4.2.2. Farmakokinetika

Bupropion se primarno metabolizira putem enzima CYP2B6, a njegov metabolizam može biti promijenjen lijekovima poput ciklofosfamida koji imaju učinak na spomenuti enzim. Glavni metabolit bupropiona, hidroksibupropion, umjereni je inhibitor CYP2D6, pa može utjecati na razine lijekova koji su supstrati navedenog enzima. Primjerice može povisiti razinu dezipramina i povećavati rizik od nuspojava poput srčanih aritmija, hipertenzije i serotoninskog sindroma, a prilikom kombiniranog uzimanja s metoprololom, koji se također metabolizira putem CYP2D6, može doći do ozbiljne sinusne bradikardije. Kod lijekova poput dekstrometorfana, povećana razina, zbog inhibicije CYP2D6, može uzrokovati neurotoksičnost i ozbiljne nuspojave poput agitacije, halucinacija i hipertenzivne krize (31). Mirtazapin se metabolizira putem enzima CYP2D6 i CYP3A4. Upotreba lijekova koji inhibiraju te enzime rezultira blagim povećanjem koncentracije mirtazapina u krvi, ali klinički značajne posljedice obično nisu primijećene. S druge strane, pokazalo se da primjena karbamazepina, koji je induktor navedenih enzima, značajno smanjuje koncentraciju mirtazapina u krvi (32).

4.3. TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI

Triciklički antidepresivi (TCA) djeluju inhibirajući ponovni unos neurotransmitora, posebno serotonina (5-HT) i noradrenalina (NA) u središnjem živčanom sustavu. Taj mehanizam djelovanja rezultira povećanom koncentracijom 5-HT-a i NA-a u sinaptičkim pukotinama. Osim navedenog učinka na 5-HT i NA, TCA-ovi djeluju i kao antagonisti histaminskih H1 receptora, muskarinskih M1 receptora i alfa-adrenergičkih receptora, što može rezultirati širokim spektrom nuspojava. Većina TCA-ova dobro se apsorbira nakon oralne primjene i ima dug poluživot. Metaboliziraju se uglavnom putem jetrenih enzima CYP2D6, CYP1A2, i CYP3A4, te se izlučuju urinom (5, 11). TCA-ovi se razlikuju u svojim interakcijama s enzimima citokroma P450 (CYP450). Dezipramin i nortriptilin najmanje su problematični, s minimalnim potencijalom za klinički značajne CYP450 interakcije, dok su tercijarni amini TCA-ova poput amitriptilina, imipramina, klomipramina potentniji inhibitori CYP2C19 i 1A2 te mogu uzrokovati značajne interakcije s drugim lijekovima (33). Kombinacija TCA-ova s MAOI-ovima može izazvati serotoninski sindrom ili hipertenzivnu krizu zbog povećanih razina serotonina i noradrenalina, no, prema nekim izvorima, kombinirana terapija može biti sigurna uz pažljiv nadzor, istovremeno započinjanje te postupnu titraciju TCA-ova i MAOI-ova (34). Do serotoninskog sindroma može dovesti i kombinirana uporaba selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina (SSRI) s tricikličkim antidepresivima (TCA) zbog inhibicijskog djelovanja određenih SSRI-ova poput fluoksetina, paroksetina na enzim CYP2D6, zbog čega se povećava razina TCA-ova (33, 35). Kombiniranje antikolinergičkih lijekova (antihistaminici, antipsihotici, lijekovi za Parkinsonovu bolest uključujući biperiden) s TCA-

ovima može izazvati aditivne antikolinergičke nuspojave poput suhoće usta, konstipacije, retencije urina, zamagljenog vida, konfuzije ili delirija (35). Ako se TCA-ovi primjenjuju zajedno s tramadolom, važno je uzeti u obzir povećani rizik od epileptičkih napadaja. Taj rizik postaje posebno izražen kada se tramadol kombinira s lijekovima poput amitriptilina ili nortriptilina te s ostalim antidepresivima kao što su selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (SSRI), venlafaksin i bupropion (36).

4.4. MAO INHIBITORI

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI) djeluju tako što umanjuju djelovanje monoaminooksidaze u neuronima i povećavaju količinu monoamina. Postoje dva oblika monoaminooksidaze. MAO-A prisutan je i u dopaminergičkim i noradrenalinskim neuronima, a njegovi su primarni supstrati noradrenalin, adrenalin i serotonin. MAO-B se nalazi prvenstveno u serotoninergičkim i histaminskim neuronima i djeluje na dopamin, tirozin, feniletilamin i benzilamin. Navedeni se lijekovi mogu klasificirati po svojoj selektivnosti za MAO-A ili MAO-B te prema reverzibilnosti ili ireverzibilnosti. Ireverzibilni inhibitori, poput fenelzina i tranilcipromina, blokiraju aktivnost oba oblika MAO-ova na trajan način sve dok se ne sintetizira novi enzim. S druge strane, kod reverzibilnih inhibitora veza između enzima i inhibitora može se raskinuti omogućujući enzimu da povрати svoju aktivnost bez potrebe za sintezom novog enzima. Selektivnost MAOI-ova odnosi se na njihovu sposobnost da preferencijalno djeluju na određeni oblik enzima monoaminooksidaze, čime se smanjuje rizik od neželjenih nuspojava (5, 11).

Serotoninski sindrom ozbiljna je komplikacija koja može nastati kao posljedica interakcije MAOI-ova s drugim lijekovima, te se smatra jednim od opasnijih stanja koja mogu proizaći iz primjene navedenih lijekova. Razvija se kada su prisutni MAOI-ovi i barem još jedan drugi lijek koji utječe na serotonin (Tablica 2.), a teže reakcije događaju se kada su uključeni lijekovi s dva različita mehanizma djelovanja na serotonin. Serotoninski sindrom karakteriziraju promjene u mentalnom statusu, autonomna hiperaktivnost i neuromuskularne abnormalnosti, te može dovesti do potencijalno fatalnih ishoda. Prepoznavanje serotoninskog sindroma izazovno je s obzirom na to da nema specifičnih testova koji bi potvrdili dijagnozu, a liječenje se uglavnom temelji na simptomatskoj terapiji (37, 38).

Tablica 2. Lijekovi koji mogu dovesti do serotoninskog sindroma (38)

LIJEKOVI	
amfetamin	ondansetron
buspiron	SSRI
kokain	SNRI
deksrometorfan	gospina trava
fentanil	sumatriptan
linezolid	tramadol
LSD (lizergična kiselina dietilamid)	triciklički antidepresivi
MAOI	

Značajni potencijalno opasni učinci MAOI-ova javljaju se i prilikom njihove interakcije s tiraminom. Tiramin je spoj koji se nalazi u određenim namirnicama poput starih sireva te je važan prekursor katekolamina. Kada je prisutan funkcionalni MAO u crijevima, tiramin se uspješno razgrađuje prije nego što uđe u krvotok, no kada je MAO inhibiran MAO inhibitorom, taj je proces

razgradnje poremećen, što rezultira povećanom količinom tiramina u krvi (39). Tiramin može djelovati na stanične mjehuriće u kojima je pohranjen noradrenalin te ga istisnuti u citoplazmu stanice. Kako se razina noradrenalina u citoplazmi povećava, dio počinje izlaziti iz stanice u izvanstaničnu tekućinu, gdje ima učinak na receptore na stijenkama krvnih žila, potičući vazokonstrikciju i porast krvnog tlaka (40), što može rezultirati razvojem ozbiljnih komplikacija poput maligne hipertenzije, moždanog udara ili infarkta miokarda (37). Kod uzimanja MAOI-ova trebalo bi izbjegavati određene lijekove za prehladu i kašalj. Dekongestivi poput fenilefrina i efedrina povećavaju noradrenergičke učinke inhibicije MAO-ova, što dovodi do prekomjerne stimulacije α_1 vaskularnih receptora i rezultira povišenim krvnim tlakom, a posljedično i potencijalnom hipertenzivnom krizom (37, 41).

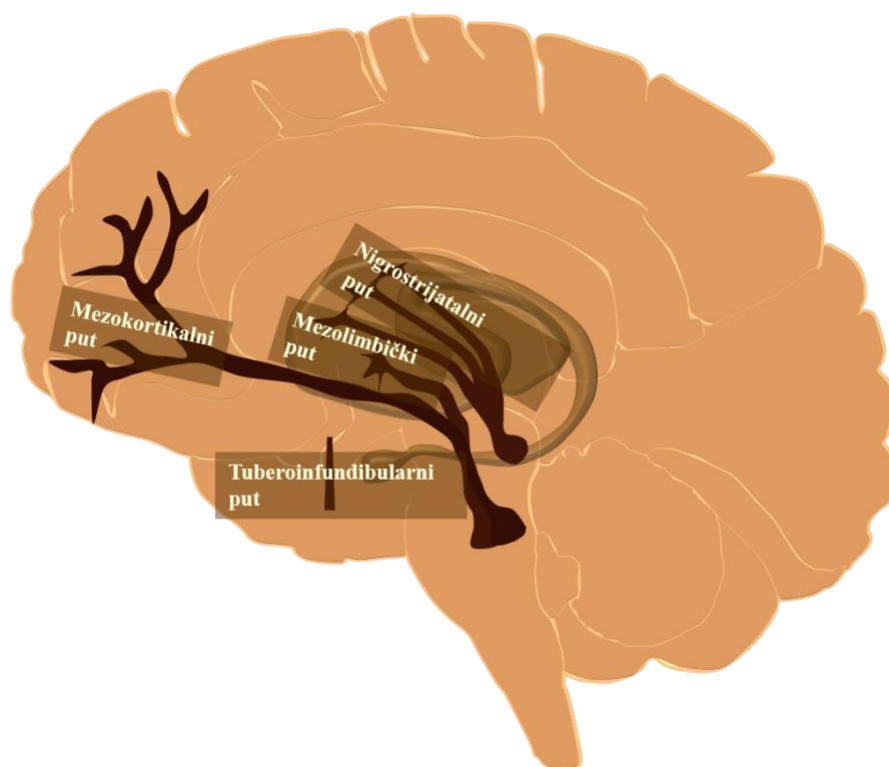
5. ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici su skupina lijekova koji se koriste za liječenje poremećaja poput shizofrenije, bipolarnih poremećaja, psihotične depresije i drugih stanja povezanih sa psihozom. Oni utječu na smanjenje simptoma kao što su halucinacije, deluzije, uznemirenost i paranoja. Postoje dvije glavne kategorije antipsihotika: tipični (konvencionalni) antipsihotici, koji su prva generacija tih lijekova, i atipični (noviji) antipsihotici, koji su razvijeni kasnije s ciljem smanjenja nuspojava povezanih s tipičnim antipsihoticima. Prema dopaminskoj hipotezi, prekomjerna aktivnost dopamina u mezolimbickom putu mozga, odnosno u asocijativnom strijatumu, uzrokuje pozitivne simptome psihoze. Istovremeno smanjena dopaminska aktivnost u mezokortikalnom putu može dovesti do negativnih simptoma kao što su emocionalna tupost i kognitivne teškoće. Glavna uloga

tipičnih antipsihotika jest smanjenje dopaminske aktivnosti u mezolimbickom putu s ciljem smanjenja pozitivnih simptoma, no djelovanjem na druge receptore i područja može dovesti do značajnih nuspojava. Učinci antipsihotika vidljivi su njihovim djelovanjem na 5 dopaminergičkih puteva u središnjem živčanom sustavu (Slika 1.). Djelovanjem na D2 receptore u mezolimbickom putu ti lijekovi dovode do smanjenja pozitivnih simptoma, što je i njihov ključan terapijski učinak. Djelovanje na mezokortikalni put može dovesti do pogoršanja negativnih simptoma poput avolucije ili anhedonije te kognitivnih problema. Nigrostrijatalni put uključen je u kontrolu voljnih pokreta te blokada tog područja uzrokuje ekstrapiramidalne simptome poput parkinsonizma i tardivne diskinezije. Tuberoinfundibularni put regulira lučenje prolaktina te blokada receptora ovog puta uzrokuje hiperprolaktinemiju, koja može dovesti do galaktoreje, amenoreje kod žena i smanjene plodnosti. Medulo-periventrikularni i incertohipotalamički put manje su istraženi putevi te blokada D2 receptora tih puteva nije dobro definirana, no pretpostavlja se da može imati učinak na promjene u nagonu za hranjenje i motivaciji. Osim blokade dopaminskih receptora, dodatni učinci tipičnih antipsihotika vidljivi su zbog njihove blokade muskarinskih, adrenergičkih i histaminskih receptora. Djelovanjem na muskarinske receptore mogu se pojaviti nuspojave poput suhih usta, zamagljenog vida, zatvora te zadržavanja mokraće. Blokada α_1 adrenergičkih receptora može dovesti do ortostatske hipotenzije, vrtoglavice i refleksne tahikardije, a zbog učinka na histaminske receptore, mogu se javiti problemi poput pojačane sedacije, povećanog apetita i debljanja.

Atipični antipsihotici djeluju kao serotonin-dopaminski antagonisti i imaju kombinirani učinak na serotoninске 5-HT_{2A} i dopaminske D2 receptore, zbog čega imaju i bolji sigurnosni profil. Antagoniziranjem serotoninских receptora u nigrostrijatalnom putu dovode do povećanog

oslobađanja dopamina, što smanjuje rizik od ekstrapiramidalnih simptoma; povećanje razine dopamina posredovanjem serotoninских receptora u mezokortikalnom putu može pomoći u ublažavanju negativnih simptoma. U tuberoinfundibularnom putu blokada 5-HT2A receptora može smanjiti stimulaciju lučenja prolaktina i ublažiti hiperprolaktinemiju uzrokovanu D2 antagonizmom. Iako antagonizam 5-HT2A receptora smanjuje dopaminsku aktivnost u prethodno spomenutim putevima, pokazalo se da u mezolimbickom putu on ne poništava učinke D2 antagonizma, zbog čega atipični antipsihotici mogu učinkovito smanjivati pozitivne simptome, a da ne ugrožavaju dopaminsku aktivnost u drugim dijelovima mozga (5, 11).



Slika 1. Dopaminergički putevi u mozgu (izradila izv. prof. dr. sc. Marina Šagud)

5.1. TIPIČNI ANTIPSIHOTICI

5.1.1. Farmakodinamika

Kod pacijenata liječenih antipsihoticima česta je istovremena terapija i drugim lijekovima koji zbog svojih interakcija s antipsihoticima mogu dovesti do popratnih učinaka. Zbog ekstrapiramidalnih simptoma koje uzrokuju tipični antipsihotici, često se u terapiji daju benzodiazepini i antiparkinsonici. Kako i navedeni lijekovi i antipsihotici imaju antikolinergički učinak, može doći do izraženih nuspojava poput suhoće usta, povećanja tjelesne težine, sedacije i seksualne disfunkcije (42). U prethodnom tekstu već je navedena mogućnost serotoninergičke modulacije dopaminergičkog sustava. U nigrostrijatalnom putu serotonin djeluje na postsinaptičke 5-HT_{2A} receptore na dopaminergičkim neuronima i inhibira oslobađanje dopamina (11). Zbog toga antidepresivi koji pojačavaju serotoninergičku aktivnost mogu pogoršati EPS-ove izazvane antipsihoticima. Naprimjer, SSRI-ovi i TCA-ovi mogu značajno pojačati EPS-ove izazvane haloperidolom (43).

Jedna od potencijalno životno opasnih nuspojava antipsihotika jest neuroleptični maligni sindrom (NMS). To je težak poremećaj uzrokovan reakcijom na lijekove s antagonističkim učinkom na dopaminske receptore ili naglim ukidanjem dopaminergičkih lijekova. Karakterizira ga trijas simptoma: povišena tjelesna temperatura, mišićna rigidnost i promjene mentalnog stanja. Korištenje više antipsihotika istovremeno ili kombinacija antipsihotika s lijekovima koji imaju antidopaminergički učinak poput metoklopramida, prometazina i tetrabenazina povećava rizik od razvoja NMS-a jer može pojačati blokadu dopaminskih receptora (45). Među antipsihoticima neki su posebno značajni po tome što mogu produžiti QT interval, a taj se rizik značajno povećava kada

se koriste s lijekovima sličnog učinka. Antipsihotici koji se posebno ističu zbog opasnosti od produljenja QT intervala jesu tioradizin, sertindol, ziprasidon, sulpirid i amisulpirid. Prilikom terapije tim lijekovima treba biti oprezan ako se dodaju i drugi aritmogeni lijekovi poput citaloprama, lijekova za demenciju (memantin, donepezil), verdenafila ili lijekova za poremećaj pažnje i hiperaktivnosti (eng. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD). Prilikom terapije sulpiridom zabilježeni su i slučajevi torsades de pointes pa treba biti posebno oprezan (59,60). Pažljivo praćenje EKG-a i odabir antipsihotika koji imaju manji učinak na QT interval ključni su za smanjenje rizika (60). Sulpirid se pretežito izlučuje bubrezima. Budući da se litij također eliminira tim putem, može utjecati na klirens sulpirida. Pokazalo se da kombinacija sulpirida s litijem može značajno povećati plazmatske koncentracije sulpirida čak i do 56% (82). Farmakodinamske interakcije antipsihotika mogu imati i poželjne učinke. Primjerice kombinacija visokopotentnog antagonista dopaminskih D2 receptora poput haloperidola s antipsihotikom širokog spektra receptora kao što je kvetiapin može imati snažan učinak na pozitivne psihotične simptome s istovremenim ublažavanjem ekstrapiramidalnih simptoma (44).

5.1.2. Farmakokinetika

Većina tipičnih, ali i atipičnih antipsihotika metabolizira se putem CYP1A2, CYP2D6, a najviše CYP3A4 enzima (46) (Tablica 3.). Antipsihotici generalno ne utječu na aktivnost CYP enzima. Iznimke su klorpromazin, flufenazin i tioridazin, koji kompetitivno inhibiraju CYP2D6, što može dovesti do interakcija sa supstratima tog enzima (47). Haloperidol je supstrat i inhibitor enzima CYP3A4 i CYP2D6. Lijekovi poput karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala i kinina mogu značajno promijeniti farmakokinetiku haloperidola. Induciranjem enzima CYP3A4 ubrzava se njegov metabolizam, što dovodi do smanjene učinkovitosti lijeka. Ketokonazol i kvinidin, s druge

strane, kao inhibitori enzima CYP3A4 i CYP2D6 mogu smanjiti razgradnju haloperidola povećavajući rizik od nuspojava (48).

Tablica 3. Inhibitori i induktori CYP3A4 (47, 48)

Inhibitori		Induktori
amprenavir	raloksifen	barbiturati (fenobarbital)
klaritromicin	resveratrol	karbamazepin
diltiazem	ritonavir	kortikosteroidi
eritromicin	tabimorelin	fenitoin
fluoksetin	tamoksifen	rifampicin
izoniazid	troleandomicin	Gospina trava
midazolam	verapamil	topiramamat
mifepriston	fluoksetin	
nelfinavir	fluvoksamin	
nikardipin		

5.2. ATIPičNI ANTIPSIHOTICI

5.2.1. Farmakodinamika

Atipični antipsihotici često se koriste u kombinaciji s drugim lijekovima, kao što su antidepresivi i antiepileptici, kako bi se poboljšali terapijski ishodi, a to ujedno povećava vjerojatnost farmakodinamskih interakcija koje mogu dovesti do aditivnih ili sinergističkih učinaka bez promjene farmakokinetike uključenih lijekova (50). Budući da mnogi atipični antipsihotici djeluju kao depresori SŽS-a, njihova kombinacija s drugim SŽS depresorima, poput alkohola ili sedativnih hipnotika, može pojačati sedaciju i druge negativne učinke (50). Neki lijekovi iz navedene skupine poput iloperidona imaju svojstva antagonista alfa-adrenergičkih receptora te, kada se kombiniraju

s antihipertenzivnim lijekovima, mogu dovesti do značajnog sniženja krvnog tlaka i do ortostatske hipotenzije (50, 51). Atipični antipsihotici antagoniziraju 5-HT_{2A} receptore, a antagonizam tog receptora može uzrokovati selektivnu aktivaciju 5-HT_{1A} receptora, što posljedično povećava osjetljivost tog receptora na serotonin. Zato istovremena upotreba atipičnih antipsihotika s drugim serotoninergičkim lijekovima (Tablica 4) može značajno povećati rizik od serotoniniskog sindroma (52). Iako kombinacija serotoninergičkih lijekova s atipičnim antipsihoticima može dovesti do serotoniniskog sindroma, ti lijekovi mogu imati i značajne pozitivne učinke. Pokazalo se da noradrenergički i specifični serotoninergički antidepressivi poput mirtazapina i mianserina mogu smanjiti simptome akatizije i ekstrapiramidalnih simptoma uzrokovanih antipsihoticima (53). Aripiprazol je atipični antipsihotik koji može imati utjecaj na QT interval, posebno kada se koristi zajedno s drugim lijekovima koji produžuju QT ili tvarima koje inhibiraju njegov metabolizam. Produženje QT intervala može povećati rizik od ozbiljnih srčanih aritmija, uključujući Torsade de Pointes, što može biti životno ugrožavajuće (81).

Tablica 4. Lijekovi koji dovode do serotoniniskog sindroma u kombinaciji s atipičnim antipsihoticima (52)

Citalopram	litij
sertralin	fluoksetin
mirtazapin	duloksetin
venlafaksin	tramadol
klonazepam	
lorazepam	

5.2.2. Farmakokinetika

Atipični antipsihotici primarno se metaboliziraju preko enzima citokroma P450, uključujući CYP1A2, CYP2D6, i CYP3A4 (Tablica 5.), te putem glukuronidacije posredovane uridin difosfat-glukuronil-transferazama (UGT). Osim toga, transportni protein P-glikoprotein ima važnu ulogu u farmakokinetici tih lijekova utječući na njihovu apsorpciju i distribuciju u tijelu (50). Iloperidon pokazuje značajne interakcije s inhibitorima CYP3A4 i CYP2D6, poput ketokonazola i paroksetina te se preporučuje smanjenje doze iloperidona u kombinaciji s tim lijekovima (54). Karbamazepin je poznati induktor enzima CYP3A4, CYP1A2 i CYP2D6, stoga uridin difosfat-glukuronoziltransferaza može dovesti do promjena koncentracije antipsihotika koji se istovremeno koriste. Njegovo djelovanje može ubrzati metabolizam klopazina i smanjiti njegovu koncentraciju u plazmi i do 50 % (55). Osim klopazina, karbamazepin također smanjuje koncentracije drugih atipičnih antipsihotika koji se metaboliziraju putem CYP3A4, kao što su kvetiapin, aripiprazol i ziprasidon. Indukcija CYP1A2 karbamazepinom može smanjiti koncentracije olanzapina, dok indukcija CYP2D6 može utjecati na metabolizam risperidona (50). Na koncentraciju risperidona mogu utjecati i snažni inhibitori CYP2D6 kao što su fluoksetin i paroksetin. Fluoksetin značajno povećava koncentraciju aktivnih metabolita risperidona, što može rezultirati povećanim rizikom od nuspojava poput ekstrapiramidalnih simptoma (56).

Osim interakcija antipsihotika sa psihotropnim lijekovima, bitno je spomenuti i lijekove koji nisu psihofarmaci, a mogu imati učinak na metabolizam antipsihotika. Rifampicin je snažan induktor CYP3A4, što ubrzava metabolizam mnogih atipičnih antipsihotika. Indukcija CYP3A4 rifampicinom može značajno smanjiti koncentracije tih lijekova u plazmi, što može zahtijevati prilagodbu doze (57). Pokazalo se da omeprazol, kao induktor CYP12A, može dovesti do

smanjenja koncentracije klozapina u plazmi i do 50 % (58). Sok od grejpa, široko konzumiran zbog svojih zdravstvenih prednosti, inhibitor je enzima CYP3A4, a može utjecati na P-glikoprotein, protein koji djeluje kao transportni mehanizam za mnoge lijekove. Konzumacija približno 240 ml soka može biti dovoljna da promijeni farmakokinetiku osjetljivog lijeka, a neki su od atipičnih antipsihotika koji mogu biti značajno pogođeni tim interakcijama lurasidon i kvetiapin (59). Pušenje, kao jedna od najčešćih navika među odraslom populacijom, ima značajan utjecaj na farmakokinetiku i farmakodinamiku brojnih lijekova uključujući i antipsihotike. Pušenje potiče sintezu CYP1A2 enzima, što rezultira ubrzanom klopazina, olanzapina i haloperidola. Time se smanjuje koncentracija tih lijekova u plazmi, što zahtijeva praćenje i prilagodbu doze kako bi se postigao željeni terapijski učinak (80).

Tablica 5. Atipični antipsihotici supstrati CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4 enzima (5, 11, 50)

CYP1A2	CYP3A4	CYP2D6
asenapin	aripiprazol	aripiprazol
klozapin	iloperidon	iloperidon
olanzapin	klozapin	kvetiapin
promazin	kvetiapin	olanzapin
	lurasidon	risperidon
	risperidon	
	ziprasidon	

6. ANKSIOLITICI

Anksiolitici su lijekovi koji se koriste za smanjenje simptoma anksioznosti i smirenje te se mogu podijeliti u dvije glavne kategorije: benzodiazepinske i nebenzodiazepinske anksiolitike. Benzodiazepini (BZD) djeluju modulirajući aktivnost GABA-A receptora, glavnog inhibitornog neurotransmitora u SŽS-u. Vežanjem na specifična benzodiazepinska mjesta na GABA-A receptorima povećavaju učestalost otvaranja kloridnih kanala, što pojačava inhibiciju i rezultira smanjenjem ekscitabilnosti neurona te sedativnim, anksiolitičkim i antikonvulzivnim učinkom. Benzodiazepini se brzo apsorbiraju nakon oralne primjene zbog svoje visoke lipofilnosti. Većina ih prolazi kroz fazu I metabolizma putem CYP450 enzima, dok neki prolaze kroz fazu II glukuronidacije.

Nebenzodiazepinski anksiolitici uključuju skupinu tzv. novih hipnotika poput zolpidema, zaleplona i eszopiklona. Djeluju kao agonisti na benzodiazepinskome mjestu GABA-A receptora, ali selektivno vezujući se za $\alpha 1$ podjedinicu. Zolpidem i zaleplon pokazali su se efikasni kao hipnotici za kratkotrajno liječenje nesanice, dok eszopiklon može biti koristan za produženje ukupnog vremena spavanja. Ti lijekovi imaju relativno kratak poluvijek eliminacije i brzo se metaboliziraju putem CYP3A4 enzima (5, 61, 62).

6.1. BENZODIAZEPINSKI ANKSIOLITICI

6.1.1. Farmakodinamika

Benzodiazepini su lijekovi s anksiolitičkim i sedativnim učinak na SŽS te, kada se koriste s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, mogu imati ozbiljne posljedice poput pojačane sedacije i respiratorne depresije te posljedično povećan rizik od smrti (63). Alkohol djeluje na GABA-A receptore u SŽS-u te ima anksiolitičke učinke, zbog čega ga pacijenti s anksioznim poremećajima koriste za samoliječenje uz uobičajenu terapiju anksioliticima (64). Kombinacija alkohola i diazepama (DZP) može značajno smanjiti motoričku koordinaciju povećavajući rizik od padova i nesreća (65). Do sinergističkog pojačanja sedativnih i depresornih učinaka dolazi i prilikom kombinacije benzodiazepina s opioidima i barbituratima. Kombinacija midazolama ili DZP s fentanilom može uzrokovati pojačanu sedaciju, a buprenorfin kao parcijalni agonist opioidnih receptora u kombinaciji s benzodiazepinima može dovesti do produžene respiratorne depresije (63). Barbiturati djeluju na GABA-A receptore isto kao i benzodiazepini, ali na nešto drugačiji način. Oni povećavaju trajanje otvaranja kloridnih kanala, što dovodi do hiperpolarizacije neurona, i mogu pojačati vezivanje benzodiazepina na njihove receptore dovodeći do pojačanja inhibitornog učinka (66).

6.1.2. Farmakokinetika

Enzim odgovoran za metabolizam većine benzodiazepina jest CYP3A4, zbog čega njegovi induktori ili inhibitori mogu utjecati na koncentraciju benzodiazepina u plazmi. U kombinaciji s antibioticima pokazalo se da makrolidni antibiotici koji inhibiraju CYP3A4 mogu povećati koncentraciju midazolama i triazolama, dok rifampicin djeluje kao induktor metabolizma

midazolama i time smanjuje njegovu učinkovitost (63). U terapiji depresije BZD-i se često koriste zajedno s antidepresivima. SSRI-ovi poput fluvoksamina i fluoksetina djeluju kao inhibitori CYP3A4 i mogu dovesti do povećanja plazmatske koncentracije DZP, midazolama i triazolama, zbog čega može biti potrebno prilagođavanje doza i pažljivije praćenje pacijenata (67). Gospina trava (*Hypericum perforatum*) biljka je poznata po svojim ljekovitim svojstvima, posebno u liječenju blagih do umjerenih oblika depresije, anksioznosti i poremećaja spavanja. Pokazalo se da ima određene farmakokinetičke učinke poput indukcije aktivnosti enzima CYP3A4 i CYP2E1. Kada je riječ o benzodiazepinima, Gospina trava može smanjiti njihovu učinkovitost. Indukcija enzima CYP3A4 povećava brzinu razgradnje benzodiazepina, a posebice midazolama, smanjujući njihovu koncentraciju u krvi i skraćujući trajanje njihova djelovanja (68).

6.2. NEBENZODIAZEPINSKI ANKSIOLITICI

6.2.1. Farmakodinamika

Iako nebenzodiazepinski anksiolitici poput zolpidema, zaleplona i zopiklona imaju nekoliko prednosti u odnosu na tradicionalne benzodiazepine, uključujući niži rizik od ovisnosti i tolerancije, i oni mogu imati značajne farmakodinamske interakcije s drugim lijekovima. Naprimjer interakcije s antidepresivima, antipsihoticima i alkoholom mogu pojačati sedativne učinke tih lijekova, pa je nužno pažljivo praćenje i prilagodba doze pri njihovoj istovremenoj primjeni. Etanol, iako ne mijenja razine navedenih lijekova u plazmi, djelovanjem na zajedničke GABA receptore može dovesti do smanjenja psihomotornih sposobnosti i povećane pospanosti

(69). Aditivni sedacijski učinci mogući su i u kombinaciji s tipičnim antipsihoticima poput klorpromazina. Kada se uzimaju zajedno, zolpidem i klorpromazin mogu dovesti do povećanog umora te znatno lošijih rezultata psihometrijskih testova zbog svojega depresornog djelovanja na SŽS (70). Upotreba novijih anksiolitika među opioidnim ovisnicima postaje sve raširenija. Iako djeluju na različite receptore, i opioidi i lijekovi poput zolpidema i zaleplona djeluju kao SŽS depresori te znatno povećavaju rizik od respiratorne depresije i predoziranja u odnosu na pacijente koji koriste samo jednu od navedenih skupina lijekova (71).

6.2.2. Farmakokinetika

Noviji anksiolitici lijekovi su koji se brzo apsorbiraju i imaju kratko vrijeme poluraspada te se primarno metaboliziraju putem CYP3A4 enzima u jetri. Na metabolizam zolpidema može utjecati i CYP2A9, a u metabolizmu zaleplona ulogu ima i aldehid dehidrogenaza. Stoga lijekovi koji aktiviraju ili inhibiraju spomenute enzime (Tablica 6.) mogu utjecati na promjene koncentracija novijih anksiolitika u plazmi i njihovu učinkovitost (69, 72, 73).

Tablica 6. Farmakokinetičke interakcije novijih anksiolitika (69, 72, 73)

LIJEK	CYP enzim	Induktori	Inhibitori
zolpidem	CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2	rifampicin, karbamazepin, Gospina trava, fenitoin	ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, cimetidin, fluoksetin, sertralin, paroksetin
zopiklon	CYP3A4 CYP2C8	rifampicin, fenitoin, karbamazepin	ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, fluvoksamin, proteazni inhibitori
zaleplon	aldehid oksidaza, CYP3A4	rifampicin	Cimetidin

7. STABILIZATORI RASPOLOŽENJA

Stabilizatori raspoloženja temeljni su lijekovi u liječenju bipolarnog poremećaja, stanja koje se karakterizira izmjenjivanjem epizoda manije i depresije. Ti lijekovi pomažu u smanjenju učestalosti i težine tih epizoda te pomažu u održavanju stabilnog raspoloženja. Primarne su skupine stabilizatora raspoloženja litij i antiepileptici.

Litij djeluje na nekoliko ključnih signalnih putova unutar stanica. Inhibira inozitol-monofosfatazu, što dovodi do smanjenja razine slobodnog inozitola u stanicama i posljedično smanjenja sinteze inozitol-trifosfata (IP3) i diacilglicerola (DAG), važnih drugih glasnika u neurotransmisiji. Ti drugi glasnici imaju ulogu u prijenosu signala serotonina i dopamina, čija je prekomjerna aktivnost prisutna prilikom maničnih epizoda, pa njihovo smanjenje može pomoći u stabilizaciji raspoloženja. Litij također može zamijeniti natrij u stvaranju akcijskih potencijala u neuronima, što može stabilizirati električnu aktivnost mozga. Nakon unosa se distribuira u ukupnoj tjelesnoj tekućini, uz sporiji ulazak u stanice. Izlučuje se gotovo isključivo putem urina, a njegov poluvijek može varirati ovisno o funkciji bubrega. Zbog uske terapijske širine, nužno je redovito praćenje razina litija u plazmi.

Antiepileptici se sve češće koriste kao stabilizatori raspoloženja, osobito kod pacijenata koji ne reagiraju adekvatno na litij. Njihov mehanizam djelovanja uključuje modulaciju ionskih kanala, što stabilizira membrane neurona i smanjuje podražljivost. Također mogu povećati funkciju GABA-e, inhibitornog neurotransmitora, te smanjiti funkciju glutamata, ekscitatornog

neurotransmitora, što pridonosi stabilizaciji raspoloženja. Ti se lijekovi obično dobro apsorbiraju i distribuiraju po cijelom tijelu i većina ih se metabolizira u jetri te izlučuje putem urina (5, 11).

7.1. LITIJ

Litij može imati značajne interakcije s drugim lijekovima koje su u najvećoj mjeri posljedica farmakokinetičkih mehanizama. Lijekovi poput tiazida, ACE inhibitora ili kofeina mogu povećati ili smanjiti razine litija u krvi, što može dovesti do promjena u učinkovitosti ili povećanja nuspojava. Od farmakodinamičkih interakcija značajno je spomenuti antidepresive i antipsihotike koji mogu inducirati ili pogoršati tremor kada se koriste zajedno s litijem te potencijalnu neurotoksičnost u slučajevima kada liječenje litijem traje za vrijeme elektrokonvulzivne terapije (74). Budući da se litij ne metabolizira u jetri, nego se gotovo isključivo izlučuje bubrezima, lijekovi koji utječu na bubrežnu funkciju ili elektrolitnu ravnotežu mogu značajno promijeniti koncentracije litija u tijelu. Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) najčešće su korištena skupina lijekova u liječenju kardiovaskularnih bolesti. Mogu smanjiti bubrežnu funkciju, što dovodi do smanjenog klirensa litija i povećanja njegove koncentracije u serumu. Primjena diuretika ili dehidracija dodatno povećavaju rizik od opasne intoksikacije litijem, zbog čega je za sigurnu kombinaciju litija i ACE inhibitora nužno osigurati adekvatnu hidraciju pacijenta i redovito praćenje koncentracije litija u serumu (74, 75). Od diuretika najznačajniji utjecaj na razine litija imaju tiazidni diuretici. Lijekovi poput hidroklorotiazida i klortalidona povećavaju reapsorpciju litija u proksimalnom tubulu bubrega, pa mogu povećati razine litija i do četiri puta (76). Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), iako rijetko, mogu dovesti do toksičnosti litija ako se primjenjuju istovremeno. NSAID-i dovode do smanjene sinteze prostaglandina, zbog čega se

smanjuje bubrežna glomerularna filtracija, a time i sposobnost bubrega da izlučuje litij. Litij se nakuplja u tijelu i dolazi do toksičnosti koja se manifestira simptomima konfuzije, tremora, nemira i nestabilnosti (77). Pokazalo se da na razine litija utječu i kofein i ksantini poput teofilina. Ti lijekovi mogu povećati proizvodnju urina, tj. djeluju kao blagi diuretici, što može dovesti do ubrzanog izlučivanja litija iz tijela i smanjenja njegove učinkovitosti (74).

7.2. ANTIKONVULZIVI

Kao stabilizatori raspoloženja najčešće su korištena tri antikonvulziva: valproat, karbamazepin i lamotrigin. Ti lijekovi imaju važnu ulogu u liječenju bipolarnog poremećaja, ali su poznati i po svojim interakcijama s drugim lijekovima. Valproat i karbamazepin često su uzroci takvih interakcija, dok je lamotrigin najčešće žrtva (19). Valproat inhibira enzime CYP2C9 i CYP2C19, zbog čega može dovesti do povišenja razina supstrata navedenih enzima. Dovodi do povišenja koncentracija lamotrigina, što je jedna od njegovih najznačajnijih interakcija. Valproat inhibira glukuronidaciju lamotrigina djelujući na uridin difosfat-glukuronil-transferaze (UGT) 1A4, čime se razina lamotrigina može povisiti i do 50 %. Zbog povećanog rizika od osipa inducirano lamotriginom, ali i ozbiljnih kožnih reakcija kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, pacijentima koji već dobivaju valproat u terapiji lamotrigin treba započeti dodavati u nižim dozama koje se potom sporo titriraju do ciljnih doza (19, 75, 76). Oralni kontraceptivi mogu utjecati na razine antikonvulziva u serumu, što zahtijeva poseban oprez kod žena koje koriste oba lijeka. Naprimjer oralni kontraceptivi mogu smanjiti serumske razine lamotrigina za oko 50 %, što može dovesti do smanjene kontrole simptoma (78). Karbamazepin je jedan od najčešće propisivanih antikonvulziva, a djeluje kao snažan induktor jetrenih enzima i može značajno utjecati na metabolizam brojnih drugih lijekova. Inducira enzime CYP1A2, 2C9,

2C19, 2A6, 2B6, a najznačajnije CYP3A4, kao i glukuronidacijski sustav, čime smanjuje razine brojnih lijekova (Tablica 7.) u tijelu i potencijalno smanjuje njihovu učinkovitost. Stoga je nužno praćenje i prilagodba doza kako bi se osigurala optimalna terapija (19, 80).

Tablica 7. Lijekovi čije se koncentracije smanjuju prilikom davanja s karbamazepinom (19, 80)

SKUPINA LIJEKOVA	LIJEKOVI
antiepileptici	fenitoin, fenobarbital, primidon, etosuksimid, valproična kiselina, lamotrigin, topiramet
antidepresivi	triciklički antidepresivi, sertralin, trazodon, citalopram
antipsihotici	haloperidol, klorpromazin, klozapin, aripirpazol, lurasidon, kvetiapin, ziprasidon, olanzapin
glukokortikoidi	prednizon, prednizolon, metilprednizolon, deksametazon
oralni antikoagulansi	varfarin, dikumarol
anksiolitici/ hipnotici	alprazolam, klonazepam, zaleplon, zolpidem
ostalo	teofilin, atrakurij, vekuronij

8. Zaključak

Psihofarmaci su važna skupina lijekova u liječenju psihijatrijskih poremećaja, no njihova primjena često je komplicirana zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima i hranom.

Razumijevanje farmakokinetičkih i farmakodinamičkih aspekata tih interakcija ključno je za osiguravanje optimalnoga terapijskog ishoda i sigurnost pacijenata. Farmakokinetičke interakcije mogu promijeniti apsorpciju, distribuciju, metabolizam ili izlučivanje lijekova rezultirajući promjenama u njihovim koncentracijama u organizmu. Određeni psihofarmaci iz skupina antidepresiva, antipsihotika, anksiolitika i stabilizatora raspoloženja često stupaju u interakcije s enzimima citokroma P450, što može dovesti do povišenja ili smanjenja razina lijekova koji se metaboliziraju tim putem i posljedično izraženijih nuspojava. S druge strane, farmakodinamičke interakcije, koje se javljaju uslijed zajedničkog djelovanja na ciljne molekule u tijelu, mogu imati aditivne, sinergističke ili antagonističke učinke, neovisno o promjenama koncentracija lijeka. Prepoznavanje i prevencija ozbiljnih interakcija poput serotoniniskog sindroma, hipertenzivne krize ili produljenog QT intervala od ključne je važnosti za sigurnost pacijenata. Pažljivo praćenje koncentracija lijeka, nuspojava i kliničkog odgovora, ali i kontinuirano ulaganje napora u istraživanja i razumijevanje interakcija psihofarmaka neizostavni su za osiguravanje optimalnih terapijskih ishoda.

9. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Marini Šagud, dr. med., na pomoći, podršci i stručnim savjetima tijekom izrade ovog rada.

Također zahvaljujem i obitelji i prijateljima na neizmjerne podršci i razumijevanju tijekom cijelog studija.

10. Literatura

1. Sjöqvist F, Böttiger Y. Historical perspectives: drug interactions-it all began with cheese. *J Intern Med.* 2010;268(6):606-610.
2. Marino M, Jamal Z, Zito PM. Pharmacodynamics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
3. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York, NY: McGraw Hill Medical; 2018:1808.
4. Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
5. Abughazaleh RD, Tracy TS. Therapeutic Index. Wiley StatsRef: Statistics Reference. 2014.
6. Currie GM. Pharmacology, Part 1: Introduction to Pharmacology and Pharmacodynamics. *J Nucl Med Technol.* 2018;46(2):81-86.
7. Grogan S, Preuss CV. Pharmacokinetics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557744/>
8. Abernethy DR. Drug Therapy in the Elderly. In: Atkinson AJ, ed. Principles of Clinical Pharmacology. 2nd ed. New York, NY: Academic Press; 2007:375-388.
9. Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2000;13(4):421-423.
10. Stahl SM. Prescriber's Guide (Stahl's Essential Psychopharmacology). 6th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2021.

11. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 10th ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2009.
12. Takeda K, i sur. Analysis of the frequency and onset time of hyponatremia/syndrome of inappropriate antidiuretic hormone induced by antidepressants or antipsychotics. *Ann Pharmacother.* 2022;56(3):303-308.
13. Nagashima T, i sur. Identifying antidepressants less likely to cause hyponatremia: Triangulation of retrospective cohort, disproportionality, and pharmacodynamic studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(6):1258-1267.
14. Edinoff AN, i sur. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Associated Bleeding Risks: A Narrative and Clinical Review. *Health Psychol Res.* 2022;10(4).
15. Rahman AA, i sur. Concomitant Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With Oral Anticoagulants and Risk of Major Bleeding. *JAMA Netw Open.* 2024;7(3)
16. Volpi-Abadie J, i sur. Serotonin syndrome. *Ochsner J.* 2013;13(4):533-540
17. Tepper SJ. Serotonin Syndrome: SSRIs, SNRIs, Triptans, and Current Clinical Practice. *Headache.* 2012;52(2):195-197.
18. Aiken C, i sur. Prescribing Psychotropics: From Drug Interactions to Pharmacogenetics. 1st ed. Newburyport, MA: Carlat Publishing, LLC; 2022.
19. Joos AA, i sur. Dose-dependent pharmacokinetic interaction of clozapine and paroxetine in an extensive metabolizer. *Pharmacopsychiatry.* 1997;30:266-270.
20. Manolopoulos VG, Ragia G, Alevizopoulos G. Pharmacokinetic interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with other commonly prescribed drugs in the era of pharmacogenomics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(1):19-31.
21. Lucena MI, i sur. Interaction of fluoxetine and valproic acid. *Am J Psychiatry.* 1998;155(4):575.

22. Harvey AT, Preskorn SH. Cytochrome P450 enzymes: interpretation of their interactions with selective serotonin reuptake inhibitors. Part I. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(4):273-285
23. Haghbin H, i sur. Risk of Gastrointestinal Bleeding with Concurrent Use of NSAID and SSRI: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2023;68:1975-1982.
24. Knadler MP, i sur. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(5):281-294.
25. Nelson JC. Tricyclic and tetracyclic drugs. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2017:305-334.
26. Begic D, Jukić V, Medved V, eds. *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
27. Costa R, i sur. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion: integrative overview of relevant clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev*. 2019;51(3):293-313.
28. Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: An Antidepressant with Noradrenergic and Specific Serotonergic Effects. *Pharmacotherapy*. 1997;17(1):10-21.
29. Demers J, Malone M. Serotonin Syndrome Induced by Fluvoxamine and Mirtazapine. *Ann Pharmacother*. 2001;35(10):1217-1220.
30. Xue C, Zhang X, Cai W. Prediction of drug-drug interactions with bupropion and its metabolites as CYP2D6 inhibitors using a physiologically-based pharmacokinetic model. *Pharmaceutics*. 2017;10(1):1.
31. Timmer CJ, Sitsen JMA, Delbressine LP. Clinical Pharmacokinetics of Mirtazapine. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(6):461-474.
32. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007;151(6):737-748.

33. Schipper P, i sur. Combining a classic monoamine oxidase inhibitor with a tricyclic antidepressant in therapy-resistant depression: a case report and literature review. *Tijdschr Psychiatr.* 2016;58(12):886-890.
34. Moraczewski J, Awosika AO, Aedma KK. Tricyclic Antidepressants. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Ažurirano 2023 Aug 17.
35. Peranathan V, Buckley NA. Opioids and antidepressants: which combinations to avoid. *Aust Prescr.* 2021;44(1):41-44.
36. Edinoff AN, i sur. Clinically Relevant Drug Interactions with Monoamine Oxidase Inhibitors. *Health Psychol Res.* 2022;10(4):39576.
37. Bartlett D. Drug-Induced Serotonin Syndrome. *Crit Care Nurse.* 2017;37(1):49-54.
38. Sathyanarayana Rao TS, Yeragani VK. Hypertensive crisis and cheese. *Indian J Psychiatry.* 2009;51(1):65-66.
39. Goldstein DS. Genotype and vascular phenotype linked by catecholamine systems. *Circulation.* 2008;117(4):458-461.
40. Reid JL. Alpha-adrenergic receptors and blood pressure control. *Am J Cardiol.* 1986;57(9)
41. Hashimoto Y, i sur. Effects of antipsychotic polypharmacy on side-effects and concurrent use of medications in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66(5):405-410.
42. Tatara A, i sur. Modulation of antipsychotic-induced extrapyramidal side effects by medications for mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;38(2):252-259.
43. Sagud M, i sur. Antipsychotics: to combine or not to combine?. *Psychiatr Danub.* 2013;25(3):306-310.
44. Berman BD. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review for Neurohospitalists. *Neurohospitalist.* 2011;1(1):41-47.

45. Wijesinghe R. A review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with antipsychotics. *Ment Health Clin.* 2016;6(1):21-27.
46. Yeung PKF, Hubbard JW, Korchinski ED, i sur. Pharmacokinetics of chlorpromazine and key metabolites. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45:563-569.
47. Wijesinghe R. A review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with antipsychotics. *Ment Health Clin.* 2016;6(1):21-27.
48. Zhou S, i sur. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(3):279-304.
49. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs.* 2013;27(12):1021-1048.
50. Crismon ML, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.* 8th ed. New York, NY: McGraw Hill Medical; 2011:1147-1172.
51. Racz R, i sur. Association Between Serotonin Syndrome and Second-Generation Antipsychotics via Pharmacological Target-Adverse Event Analysis. *Clin Transl Sci.* 2018;11(3):322-329.
52. Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(2):343-354.
53. Arif SA, Mitchell MM. Iloperidone: A new drug for the treatment of schizophrenia. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(4):301-308.
54. Tiihonen J, Vartiainen H, Hakola P. Carbamazepine-induced changes in plasma levels of neuroleptics. *Pharmacopsychiatry.* 1995;28(1):26-28.

55. Spina E, i sur. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(4):419-423.
56. Citrome L. Lurasidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract.* 2011;65(2):189-210.
57. Frick A, Kopitz J, Bergemann N. Omeprazole reduces clozapine plasma concentrations. A case report. *Pharmacopsychiatry.* 2003;36(3):121-123.
58. Ellingrod VL. Grapefruit juice and psychotropics: How to avoid potential interactions. *Curr Psychiatry.* 2015;14(6):60-65.
59. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs.* 2002;62(11):1649-1671.
60. Devane C. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anxiolytics and Sedative/Hypnotics.* Springer; 2016.
61. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO. Benzodiazepine side effects: role of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacology.* 1995;51(4):205-223.
62. Moody DE. *Drug Interactions with Benzodiazepines: Epidemiologic Correlates with Other CNS Depressants and In Vitro Correlates with Inhibitors and Inducers of Cytochrome P450 3A4.* Springer; 2012.
63. Linnoila MI. Benzodiazepines and alcohol. *J Psychiatr Res.* 1990;24(Suppl 2):121-127.
64. Chan AW. Effects of combined alcohol and benzodiazepine: a review. *Drug Alcohol Depend.* 1984;13(4):315-341.
65. Skolnick P, i sur. Interaction of barbiturates with benzodiazepine receptors in the central nervous system. *Brain Res.* 1982;233(1):143-156.

66. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther.* 1999;24(5):347-355.
67. Gurley BJ, i sur. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(3):276-287.
68. Hesse LM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. *CNS Drugs.* 2003;17:513-532.
69. Desager JP, i sur. Possible interactions between zolpidem, a new sleep inducer and chlorpromazine, a phenothiazine neuroleptic. *Psychopharmacology (Berl).* 1988;96(1):63-66.
70. Szmulewicz A, i sur. The Risk of Overdose With Concomitant Use of Z-Drugs and Prescription Opioids: A Population-Based Cohort Study. *Am J Psychiatry.* 2021;178(7):643-650.
71. Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol.* 2013;9(2):155-162.
72. Devane C. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anxiolytics and Sedative/Hypnotics.* Springer; 2016.
73. Dunner DL. Optimizing lithium treatment. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(Suppl 9):76-81.
74. Hommers L, i sur. The Combination of Lithium and ACE Inhibitors: Hazardous, Critical, Possible?. *Clin Drug Investig.* 2019;39(5):485-489.
75. Nunes R. Lithium interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics – A review. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo).* 2018;45:38-40.
76. Stein G, Robertson M, Nadarajah J. Toxic interactions between lithium and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Psychol Med.* 1988;18(3):535-543.
77. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(3):246-255.

78. Armstrong AG, Kalia R, Troutman M. Lamotrigine Drug Interactions: Ignorance is not Bliss. *Kans J Med.* 2022;15:109-111.
79. Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31(3):198-214.
80. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(18):1917-1921.
81. Pilunthanakul T, Ting MQJ, Lee J, Gupta B. The impact of adjunctive aripiprazole on QT interval: A 12-week open label study in patients on olanzapine, clozapine or risperidone. *Hum Psychopharmacol.* 2023;38(3):e2863.
82. Li L, Li L, Shang DW, Wen YG, Ning YP. A systematic review and combined meta-analysis of concentration of oral amisulpride. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(4):668-678.

11. Životopis

Rođena sam 13. 10. 1999. u Zagrebu. Završila sam OŠ *Dr. Ivan Merz* u Zagrebu paralelno pohađajući Glazbenu školu Pavla Markovca. Srednjoškolsko obrazovanje nastavila sam u XV. gimnaziji (2014.-2018. godine). Uspješno sam maturirala i bila nagrađena STEM stipendijom. Godine 2018. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam članica udruge CroMSIC, a posljednju godinu studija volontirala sam u Klinici za psihijatriju Vrapče. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.