

Kazuistika č. 7

Léčba schizofrenie atypickými antipsychotiky

Autoři:

PharmDr. Jiří Lukáč^{1*}, MUDr. Petra Kordová²

Pracoviště:

¹ Lékárna Pod radnicí, Turnov

² Psychiatrické oddělení Krajské nemocnice Liberec

* e-mail: jirka.lukac@seznam.cz

Souhrn:

V kazuistice je popisována pacientka, u níž je zahájení léčby schizofrenie antipsychotiky komplikováno častým výskytem nežádoucích účinků, které nutí k několikerým úpravám a změnám farmakoterapie, než je nakonec nalezeno prozatím vyhovující léčivo.

Klíčová slova:

Schizofrenie - dospělí - antipsychotika - nežádoucí účinky - non-compliance - léky, interakce - nemocnice.

Cíl:

Cílem kazuistiky je na praktickém případě názorně uvést a prodiskutovat nežádoucí účinky antipsychotik, ukázat postup při výběru vhodné antipsychotické léčby, zamyslet se nad možnými spornými místy tohoto postupu a diskutovat lékové interakce antipsychotik.

Charakteristika pacienta:

Žena, 25 let, hodnota BMI odpovídá normálnímu stavu.

Rodinná anamnéza:

Sourozenci i rodiče jsou psychicky i somaticky zdraví, ani v širší rodině se nevyskytla duševní porucha.

Osobní anamnéza:

Pacientka je po somatické stránce zdravá, nikdy neprodělala žádnou závažnější infekci, úraz či interní onemocnění, nebyla operovaná. Od 6 let docházela k dětskému psychiatrovi pro opakované kolapsové stavy při emočním vypětí, které byly částečně psychogenního původu a částečně byly připisovány hypotenzi.

Rizikové faktory:

Neznámé.

Pracovně-sociální anamnéza:

Pacientka navštěvovala až do 5. ročníku běžnou základní školu. Poté, co opakovala 5. ročník, byla přeložena pro subnormní intelekt do zvláštní školy. Pak krátce studovala na nábytkářském učilišti, které nebyla schopna pro náročnost dokončit. Následně se pokoušela vyučit kuchařkou, což ovšem také nezvládala. Nakonec skončila na soukromé rodinné škole, kterou již úspěšně absolvovala. Po skončení školy dostala pro diagnózu paranoidní schizofrenie plný invalidní důchod, ke kterému si přivydělává na různých brigádách. Žije stále s matkou a mladší sestrou v jednom bytě. Bratr již žije odděleně. Rodiče jsou od jejich 15ti let rozvedeni. S otcem se stýká. Vztahy v rodině hodnotí jako dobré.

Alergická anamnéza:

Neznámá.

Léková anamnéza, její vývoj a průběh onemocnění:

V srpnu 2002 pacientka slyší hlasy, které jí nadávají a přikazují, aby si ublížila. Kromě sluchových halucinací je u ní přítomna paranoidita, vztahovačnost (má pocity, že je pronásledována, že se na ni venku neznámí lidé dívají apod.).

V psychiatrické ambulanci je nasazen [Risperdal tbl. \(risperidon\)](#), a to v postupné titraci až do dávky 3 mg/den. Dochází k mírnému ústupu sluchových halucinací, ostatní příznaky se nelepší. Proto je přijata na psychiatrické oddělení. Zde jsou nasazeny [Risperdal tbl. 5 mg/den](#) a [Hypnogen tbl. \(zolpidem\)](#) v dávce 10 mg na noc.

Poté sice ustupují bludy a halucinace, ale objevují se nepříjemná svalová ztuhlost, akatizie, sucho v ústech a sklon k hypotenzním kolapsům. Proto byl přidán **Akineton tbl.** (biperiden) v dávce 2 mg/den. V kompenzovaném stavu je pacientka propuštěna. Asi za 3 měsíce je opět přijata na oddělení, tentokrát pro okulygrickou krizi (svalové spasmy v oblasti okohybných

svalů, které způsobují stáčení očí směrem vzhůru a nemožnost s nimi pohybovat opačným směrem). Akutně jsou podány 2 mg **Akinetonu tbl.** a 2 mg **Rivotrilu tbl.** (klonazepam) a vysazeny **Risperdal** s **Hypnogenem**. Do terapie je nově zaveden **Solian tbl.** (amisulprid) v dávce 500 mg/den a **Prothazin tbl.** (promethazin) v dávce 25 - 50 mg na noc. **Akineton** je podáván i nadále.

Po čase u pacientky mizí menstruace, stěžuje si na nepříjemné pnutí v prsou. Hladina prolaktinu je 2522 mIU/l (norma je do 500 mIU/l). Vymizely halucinace a bludy, ale objevují se apatie, poruchy řeči a emoční oploštělost. Po propuštění do domácího ošetřování se ale její stav prudce zhoršuje, vrací se sluchové halucinace. Po navýšení dávek **Solianu tbl.** se opět objevuje svalová ztuhlost a akatizie. Pacientka je převedena na **Zyprexu tbl.** (olanzapin) v dávce 15 mg/den. Pacientka se stabilizuje, během jednoho roku je dávka **Zyprexy tbl.** snížena na 5 mg/den. **Akineton tbl.** a **hypnotika** jsou vysazena. Pacientka si stěžuje pouze na občasné sluchové halucinace, které ji subjektivně neobtěžují. Postupně se lepší kognitivní funkce. Je opět schopna studovat na rodinné škole. Přibírá však 12 kg a trápí ji ospalost během dne. Proto si léčiva sama vysazuje a dochází k relapsu schizofrenního onemocnění.

V květnu 2006 je pacientka hospitalizována na psychiatrii. Užívání **Zyprexy** pacientka kvůli výše zmíněným nežádoucím účinkům radikálně odmítá. Proto je nasazen **Seroquel tbl.** (**quetiapin**) v postupné titraci až na dávku 800 mg/den. Mizí psychotické příznaky, hladina prolaktinu je 450 mIU/l. V rámci ambulantní péče je dávka **Seroquelu** postupně během jednoho roku snížena na 300 mg/den. Pacientka je v natolik kompenzovaném stavu, že je schopna dokončit studium na rodinné škole.

Otázka č. 1:

Co je to schizofrenie, jak se projevuje, co jsou to pozitivní a negativní příznaky?

Odpověď:

Schizofrenie je těžké duševní onemocnění, které je charakterizováno rozličnou kombinací pozitivních a negativních příznaků.

Mezi **pozitivní příznaky** (tedy ty, které má pacient oproti zdravému člověku navíc) patří halucinace, bludy a poruchy myšlení. Poruchy myšlení se dělí na *poruchy obsahu myšlení* (zmiňované bludy), *struktury myšlení* (u schizofrenie nejčastěji nesouvislé myšlení) a dále *poruchy dynamiky myšlení* (zpomalené nebo zrychlené myšlení). Pozitivní příznaky jsou většinou dobře ovlivnitelné antipsychotiky.

Mezi **negativní příznaky** se řadí emoční oploštělost, sociální stažení, kognitivní dysfunkce a apatii. Působení antipsychotik na tyto příznaky bývá méně výrazné.

Schizofrenie začíná nejčastěji v adolescenci, často se vyskytuje familiárně a její průběh bývá chronický.

Otázka č. 2:

Jaké typické nežádoucí účinky antipsychotik se v kazuistice objevují a jaké další by mohly být očekávány? Jaká opatření se v těchto situacích přijímají?

Odpověď:

Extrapyramidový syndrom se v našem případě objevuje při užívání [risperidonu](#) („...objevuje se nepříjemná svalová ztuhlost...“, „...přijata pro okulogyrickou krizi (svalové spasmy v oblasti okohybných svalů, které způsobují stáčení očí směrem vzhůru a nemožnost s nimi pohybovat opačným směrem...“)) a amisulpridu („...se opět objevuje svalová ztuhlost...“). Syndrom je způsoben nadměrnou bloádou dopaminových D₂ receptorů v oblasti striata a vzniká několik dnů po nasazení léku. Jsou-li tyto příznaky příliš obtěžující, mohou se řešit:

- *snížením dávky antipsychotika* - to není obvykle možné kvůli následnému zhoršení psychotických příznaků,
- *přidáním anticholinergika* - podává se nejčastěji biperiden v dávce do 6 mg/den (výjimečně až 8 mg/den). Podávání má být krátkodobé - několik dnů (výjimečně týdnů),

- změnou antipsychotika na lék s méně výraznou dopaminergní blokádou či s vlastním silnějším anticholinergním účinkem,
- podáním β -blokátoru - při akutních extrapyramidových příznacích.

Akatizie je v kazuistice popisována při užívání [risperidonu](#). Patří k extrapyramidovým příznakům. Jedná se o vnitřní neklid - postižený nevydrží v klidu, neustále mění polohu, neklidně přechází, přičemž pohyb přináší jen dočasnou úlevu. Řešením může být kromě snížení dávky či záměny antipsychotika také doplnění o benzodiazepin nebo β -blokátor.

Anticholinergní nežádoucí účinky se opět vyskytují při podávání [risperidonu](#). Jedná se o typické projevy, jako jsou sucho v ústech, rozmazané vidění, retence moči, zácpa, snížené pocení nebo tachykardie. Nepříjemné jsou i centrální anticholinergní účinky, protože veškerá takto působící léčiva mají potenciál zhoršovat kognitivní schopnosti. Kognitivní deficit je přítomen u 40 - 60 % schizofreniků a je z velké části zodpovědný za jejich sociální selhávání. Jeho další zhoršování je tedy značně nežádoucí. Řešením je záměna antipsychotika.

Ortostatická hypotenze je v našem případě opět zaznamenána při užívání [risperidonu](#) („...sklon k hypotenzním kolapsům...“). Je způsobena blokádou α_1 receptorů. Může být vyvolána zejména příliš rychlým nasazením vyšších dávek antipsychotik. Třebaže tomu tak není v této kazuistice, je hypotenze komplikací léčby [quetiapinem](#), zvláště u starších pacientů.

Hyperprolaktinemie se objevuje v kazuistice při užívání amisulpridu („...Po čase u pacientky mizí menstruace, stěžuje si na nepříjemné pnutí v prsou. Hladina prolaktinu je 2522 mIU/l (norma je do 500 mIU/l)...“). Hyperprolaktinemie je vyvolána blokádou D_2 receptorů v tuberoinfundibulární oblasti mozku, odkud je uvolňování prolaktinu z adenohipofýzy tlumeno. Následkem může být u žen galaktorea, amenorea, ztráta libida a příležitostně hirsutismus. U mužů se pak nejčastěji projevuje jako gynekomastie, impotence, ztráta libida a hypospermatogeneze. Dlouhodobá hyperprolaktinemie může vyvolávat až osteoporózu. Řešením je obvykle snížení dávky či záměna antipsychotika.

Sedace a útlum obtěžují pacientku díky podávání olanzapinu („...trápí ji ospalost během dne...“). V případě, kdy je potřeba akutně zvládnout neklidného a agitovaného pacienta, je sedace žádoucí, v případě dlouhodobého podávání se však jedná o nežádoucí účinek. Doporučovaným řešením je snížení dávky, popř. záměna antipsychotika.

V důsledku užívání olanzapinu je u pacientky pozorováno **zvýšení hmotnosti** („...Přibírá však 12 kg...“). Tento nežádoucí projev některých antipsychotik může spolu s jejich dalšími účinky vedoucími k poruchám glukózové tolerance a dyslipidemii vyústit až do metabolického syndromu. Situace je obvykle vyřešena záměnou antipsychotika.

Mezi další nežádoucími účinky, které zatěžují pacienty léčené antipsychotiky, náleží tardivní dyskineze, neuroleptický maligní syndrom, prodloužení QT intervalu, jaterní dysfunkce, epileptické paroxysmy, agranulocytóza, dermatologické nežádoucí účinky nebo postižení zraku. Tardivní dyskineze jsou definovány jako pozdní hybné komplikace, vznikají v řádu měsíců po nasazení antipsychotika a jsou vyvolány hypersenzitivitou postsynaptických receptorů. Vysazení antipsychotika vede k jejich zhoršení, zlepšení nastává až po delší době od jejich vysazení.

Otázka č. 3:

V čem se navzájem použitá antipsychotika liší, jaké jsou jejich výhody a nevýhody? Zhodnoťte průběh léčby z tohoto hlediska.

Odpověď:

Atypická antipsychotika, popř. antipsychotika druhé generace, jsou členěna dle receptorového profilu a s ním spojeného spektra účinků do těchto čtyř skupin:

- **selektivní D₂/D₃ antagonisté** (sulpirid, amisulprid),
- **SDA - serotonin-dopaminoví antagonisté** - antagonizují receptory D₂, 5HT₂, α₁ a α₂ ([risperidon](#), paliperidon),
- **MARTA - multireceptoroví antagonisté** - antagonizují receptory D₂, 5HT₂, α₁, α₂, H₁ a M (klozapin, olanzapin, [quetiapin](#), ziprasidon, zotepin),
- **parciální agonisté D₂/D₃ receptorů** (aripiprazol).

U naší pacientky byla léčba zahájena [risperidonem](#). Ten se často využívá jako lék první volby a jeho obvyklé dávky se pohybují v rozmezí 2 – 6 mg/den. [Risperidon](#) se v převážné většině případů titruje, čímž se snižuje riziko nežádoucích účinků, zejména posturální hypotenze. Obvyklý postup titrace je následující. První den je pacientovi podáno 0,5 mg, druhý den 1 mg, každý další den může být denní dávka zvýšena o 1 mg. V našem případě byla titrace ukončena při dosažení 3 mg/den. Tato denní dávka se však ukázala jako nedostatečná, a proto byla navýšena na 5 mg denně.

Poté se již objevily extrapyramidové příznaky, které jsou korigovány zařazením biperidenu. Toto anticholinergikum je možné použít při hybných komplikacích vzniklých poruchou rovnováhy dopaminergní a cholinergní stimulace. Vlivem Parkinsonovy choroby nebo antidopaminergní medikace dojde k omezení dopaminergní stimulace. Rovnováha je proto

obnovena podáním anticholinergika. Přes počáteční zlepšení se však po čase extrapyramidové příznaky vracejí, a to ve své akutní podobě. Okulogyrická krize je řešena podáním biperidenu a klonazepamu. Druhé jmenované léčivo je využito jen kvůli svým myorelaxačním a anxiolytickým účinkům.

Klinický stav pacientky vyžaduje změnu antipsychotické terapie. Je zvolen amisulprid jako léčivo z jiné skupiny antipsychotik s odlišným receptorovým spektrem. Amisulprid se podává většinou v dávkách 200 – 800 mg/den, u naší pacienty byla terapie zahájena dávkou 500 mg. Biperiden je podáván i nadále. Z dostupných informací není příliš jasné, proč bylo hypnotikum [zolpidem](#) nahrazeno promethazinem. Důvodem mohla být sociální situace pacientky (nižší spoluúčast pacientky u antihistaminika) nebo snaha nasadit promethazin jako léčivo blízké fenothiazinovým antipsychotikům. Při této medikaci se ale po čase opět objevily sluchové halucinace, které mohou signalizovat nedostatečný antipsychotický efekt použité terapie. Snaha řešit tento problém zvýšením dávky amisulpridu naráží na projevy extrapyramidových účinků a jedinou cestou je proto opětovná výměna antipsychotika.

Opět je vybráno léčivo z jiné skupiny antipsychotik. Tentokrát se jedná o olanzapin, zástupce ze skupiny MARTA, jež má mnohem menší potenciál způsobovat extrapyramidové příznaky. Jeho obvyklé dávkování se pohybuje v rozmezí 5 - 20 mg/den. V předkládané kazuistice je terapie zahájena dávkou 15 mg. Díky dobrému efektu léčby byla během jednoho roku snížena na 5 mg. Dále již není nutné podávat biperiden ani hypnotikum. Projeví se však typické nežádoucí účinky olanzapinu, tedy přibývání hmotnosti a útlum. Z tohoto důvodu si také pacientka léčivo samovolně vysazuje.

Právě non-compliance nebo non-adherence jsou velkým problémem léčby schizofrenie. Odhaduje se, že předepsanou léčbu neužívá 40 – 75 % všech pacientů. Důvodem může být nedostatečný náhled pacienta na onemocnění, což přímo patří k samotné diagnóze schizofrenie, dalším důvodem mohou být právě četné nežádoucí projevy antipsychotik. Zde je třeba zmínit častý výskyt pocitu nepohody při podání antipsychotik. Užívání antipsychotik je většinou pacientů vnímáno subjektivně jako nepříjemné (více otázka č. 5). Jedním ze způsobů, jak posílit compliance, je větší využívání depotních injekčních forem antipsychotik. Pacientka i přes zhoršení onemocnění odmítá užívání olanzapinu kvůli jeho nežádoucím účinkům. Protože však byly jeho antipsychotické účinky velmi dobré, je jako náhrada vybráno léčivo ze stejné skupiny antipsychotik, ale s menším potenciálem zvyšovat hmotnost a ovlivňovat bdělost pacienta. Nasazen je [quetiapin](#). Toto antipsychotikum však tlumí pozitivní příznaky schizofrenie až ve vyšších dávkách. Proto bylo nezbytné zvyšovat jeho

dávku až na 800 mg/den, která je i maximální doporučovanou dávkou. Takto nastavená léčba se pak jevila jako vyhovující.

Otázka č. 4:

Nacházíte v předkládané kazuistice místa, ve kterých mohla být vedena terapie jiným směrem s cílem lépe kompenzovat onemocnění nebo případné nežádoucí projevy léčiv?

Odpověď:

Prvním sporným místem je doba podávání biperidenu. Doporučováno je ordinovat maximálně 4 - 6 týdnů, pacientka jej však užívala měsíce. Na nezvykle dlouhé době podávání biperidenu se mohla podílet skutečnost, že pacientka pokračovala po propuštění z nemocnice v léčbě v soukromé ambulanci a tamní specialista se obával měnit léčbu nastavenou během hospitalizace. Dalšími důvody mohly být i osobní preference pacientky či jejich blízkých, střídání lékařů a podobně.

Druhým místem, které si zasluhuje pozornost, je preskripce amisulpridu následující po vysazení [risperidonu](#) z důvodu přetrvávajících extrapyramidových účinků, přestože amisulprid vykazuje podobné nežádoucí účinky. A současně navozuje otázku, proč nebylo ihned nasazeno léčivo ze skupiny MARTA, na které stejně nakonec došlo. Jedním z důvodů mohl být fakt, že i když je dle literatury výskyt extrapyramidových příznaků u [risperidonu](#) a amisulpridu shodný, jejich projevy jsou vázány na dávku. Zatímco u [risperidonu](#) se frekvence projevů rapidně zvyšuje s dávkou 4 mg a vyšší, u amisulpridu je za hraniční dávku považováno 600 mg. Dávka [risperidonu](#) nižší než 4 mg pacientce k ústupu psychotických příznaků nestačila, ale při podávání 500 mg amisulpridu se podařilo její stav stabilizovat. Dalším faktorem mohlo být to, že i když antipsychotika ze skupiny MARTA vyvolávají méně extrapyramidových účinků, je jejich podávání zatížené jinými nežádoucími účinky, kterých se mohl v danou chvíli lékař obávat více. Další příčiny mohly pocházet z reálného života, který je vždy v jistém napětí s „učebnicovými“ pravidly.

Otázka č. 5:

Jaké změny afektivity vyvolává působení na centrální dopaminové receptory?

Odpověď:

Nedostatečná stimulace centrálních dopaminových receptorů vyvolaná blokadou antipsychotiky nebo nízkou hladinou dopaminu u parkinsonismu může působit zhoršení

nálady (depresogenní účinek). Zvýšená stimulace těchto receptorů zlepšuje náladu (např. dopaminergní léčba u parkinsonismu). Důsledkem takové léčby ale mohou být halucinace, paranoidní bludy nebo může docházet až k rozvoji či relapsu schizofrenie.

Otázka č. 6:

Na jaké významné lékové interakce antipsychotik je třeba myslet? Vyskytují se některé lékové interakce i v této kazuistice?

Odpověď:

Farmakodynamické interakce:

Antipsychotika mohou antagonisticky působit na širokou škálu receptorů. Jedná se o dopaminové, serotoninové, histaminové, muskarinové a alfa-adrenergické receptory. Tato skutečnost dává za vznik širokému spektru možných farmakodynamických interakcí.

Zmínku si zasluhují zejména tyto:

- *adice centrálního útlumu* (alkohol, hypnotika, sedativa, opiáty, antiepileptika) - projevuje se prohloubenou únavností nebo otupělostí,
- *prohloubení poklesu krevního tlaku* (veškerá antihypertenziva, celková anestetika) - někdy je pozorována ortostatická hypotenze,
- *adice anticholinergních účinků* (všechna anticholinergně působící léčiva) - projevuje se jako sucho v ústech, rozmazané vidění, retence moči, zácpa, snížené pocení, tachykardie, poruchy paměti až zmatenost a delirium,
- *zesílení extrapyramidových účinků* (více antipsychotik současně nebo metoklopramid, promethazin, thiethylperazin, cinarizin, popř. flunarizin) - obvyklým obrazem jsou parkinsonský syndrom, poruchy hybnosti nebo akatizie,
- *prodloužení QT intervalu* (např. amiodaron, lithium, sotalol) - hrozí arytmie torsades de pointes,
- *funkční antagonismus* (všechna dopaminergně působící antiparkinsonika) - dochází ke vzájemnému snižování účinku.

Farmakokinetické interakce:

Všechna atypická antipsychotika (mimo sulpirid, amisulprid a paliperidon, které se vylučují močí nezměněny) jsou metabolizována třemi izoenzymy cytochromu P-450. Isoenzymem CYP2D6 jsou metabolizovány [risperidon](#), částečně klopazín a olanzapin. Na úrovni CYP1A2

pak probíhá přeměna klozapinu, olanzapinu nebo zotepinu. Pro metabolismus [quetiapinu](#), ziprasidonu a částečně [risperidonu](#) je nezbytný CYP3A4. Z těchto vlastností jednotlivých antipsychotik vychází jejich potenciál k farmakokinetickým interakcím.

Potenciální lékové interakce v předkládané kazuistice:

[Risperidon](#) - [zolpidem](#). Třebaže [risperidon](#) patří k méně sedativně působícím antipsychotikům, může prohloubit hypnotický účinek [zolpidemu](#).

[Risperidon](#) - [biperiden](#). U [risperidonu](#) se předpokládá zpravidla jen nízká anticholinergní aktivita, diskutovaná pacientka si však stěžuje na sucho v ústech. Biperiden byl nasazen kvůli extrapyramidovým účinkům vyvolaných [risperidonem](#). Protože jde o anticholinergikum, lze předpokládat zhoršení tohoto nežádoucího účinku.

[Amisulprid](#) - [promethazin](#). Promethazin je běžně řazen mezi antihistaminika, ale spektrum receptorů, které ovlivňuje je mnohem širší. Jeho chemická struktura je podobná fenothiazinovým neuroleptikům (fenothiaziny byly syntetizovány jako deriváty promethazinu) a působí i na podobné receptory, byť s odlišnou afinitou. Při této kombinaci může docházet k prohloubení extrapyramidových a sedativních účinků.

[Promethazin](#) - [biperiden](#). Kombinace vykazuje potenciál k dalšímu zesílení anticholinergních účinků.

Diskuze a závěr:

Atypická antipsychotika jsou léčiva, která mohou působit na mnoho různých receptorů a díky tomu vykazují širokou škálu účinků na organismus. I spektrum možných lékových interakcí je proto poměrně rozsáhlé. Na tyto aspekty je nutné pamatovat zejména tehdy, jestliže pacient v lékárně předloží více receptů, na jejichž preskripci se vedle psychiatra podílel i jiný lékař. Při výdeji antipsychotik v lékárně se je pak třeba pokoušet přesvědčovat pacienty o spolupráci během léčby a zvyšovat tak jejich compliance (adherenci).

Poznámka:

Text řeší pouze některé lékové problémy, které mohou v souvislosti s předloženou kazuistikou nastat.

Literatura:

- 1) Češková, J. a kol. Schizofrenie. *Doporučené postupy psychiatrické péče*. [online]. [cit. 2008-06-21]. Dostupné z <<http://www.ceskapsychiatrie.cz/Text/doporuceni-postupy-psychiatricke-pece?MenuItemId=94>>.
- 2) Janů, L. – Racková, S. Význam dlouhodobé léčby schizofrenie. *Remedia*, 2006, vol. 16, no. 1, s. 96 - 99.
- 3) Kopeček, M. Klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik (neuroleptik). *Remedia*, 2002, vol. 12, no. 6, s. 447 - 465.
- 4) *Mikro-verze AISLP – ČR*. Verze 2008.2 pro MS Windows.
- 5) Racková, S. – Janů, L. Subjektivní reakce v akutní léčbě schizofrenie. *Remedia*, 2005, vol. 15, no. 6, s. 509 - 513.
- 6) Suchopár, J. a kol. *Kompendium lékových interakcí*. *Infopharm 2005*, s. 1728 - 1768. ISBN 80-239-3324-8.
- 7) Zieglmeier, M. – Hein, T. *Lékové interakce, Farmakoterapie v klinické praxi*. 1. vydání. Praha, Nakladatelství TRITON, 2006. 318 s. ISBN 80-7254-755-0.