

Racionální využití psychofarmak v onkologii – vybrané indikace, interakce, typy pro praxi

Jana Gregorová^{1,2}, Petra Holečková^{3,4}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

³Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁴1. Lékařská fakulta UK, Praha

Mezi indikace psychofarmak v onkologii patří mimo jiné chemoterapií indukovaná neuropatie, deliria, nauzea, emeze a ovlivnění chuti k jídlu. Psychofarmaka jsou v těchto indikacích často používána „off label“ a je třeba při jejich ordinaci pacientům věnovat pozornost i této problematice. Hladiny některých psychofarmak mohou být ovlivněny řadou současně užívaných léčiv v důsledku farmakokinetických lékových interakcí. Dexametazon, fenytoin a karbamazepin bývají častou komedikací u výše zmiňovaných indikací, patří mezi významné enzymové induktory a mohou vést ke snížení efektu podávaných psychofarmak. Kombinace psychofarmak přináší i zvýšené riziko farmakodynamických lékových interakcí.

Klíčová slova: psychofarmaka, onkologie, lékové interakce.

Rational use of psychotropic drugs in oncology – selected indications, interactions, tips for practice

Indications psychotropic drugs in oncology include also chemotherapy-induced neuropathy, delirium, nausea, emesis and affect appetite. Psychotropic drugs are often used "off label" and should be used in patients to attention. Levels of some of psychotropic drugs may be affected by a number of concomitantly administered drugs due to pharmacokinetic drug interactions. Dexamethasone, phenytoin, and carbamazepine are often the co-medication with the above-mentioned indications, among the important enzyme inducers and may reduce the effect of psychotropic drugs. Combinations of psychotropics potentially increased risk of pharmacodynamic drug interactions.

Key words: psychotropic drugs, oncology, drug interaction.

Úvod

V medikacích onkologických pacientů se stále častěji objevují psychofarmaka a jejich kombinace, důvodem je to, že jsou tato léčiva používána nejen v terapii úzkosti a deprese, ale také v řadě dalších indikací, které souvisejí buď s důsledky vlastního onkologického onemocnění, nebo s důsledky jeho léčby. V článku bude věnována pozornost racionálnímu použití psychofarmak pouze u vybraných indikací, kterými jsou – chemoterapií indukovaná neuropatie, delirium, nauzea, emeze a ovlivnění chuti k jídlu. V těchto indikacích

jsou psychofarmaka často používána „off-label“ a při jejich ordinaci je třeba věnovat pozornost i této problematice.

Psychofarmaka ovlivňují řadu receptorů, mediátorů a následně intracelulárních drah, proto mají relativně velký potenciál k farmakodyna-

Tab. 1. Léčiva a jejich indikace k terapii neuropatické bolesti dle SPC

Léčivo	Indikace dle SPC
Imipramin	při léčbě určitých typů chronické bolesti
Dosulepin	potenciace analgeticky působících léků u chronických bolestí nejrůznější etiologie
Amitriptylin	nemá indikaci
Venlafaxin	nemá indikaci
Duloxetin	léčba diabetické periferní neuropatické bolesti
Gabapentin	periferní neuropatická bolest, jako je bolestivá diabetická neuropatie a postherpetická neuralgie
Pregabalin	je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti
SPC – souhrn údajů o přípravku	

Tab. 2. Antipsychotika a jejich použití v terapii deliria, zpracováno dle Breitbart et al. (2)

Antipsychotika typická	Dávkování	Způsob podání	Vedlejší účinky	Poznámka
Haloperidol	0,5–2 mg každé 2–12 hod	p.o. i.v. i.m. s.c.	extrapyramidové; prodloužení QTc intervalu	zůstává zlatým standardem terapie deliria; u agitovaných pacientů lze kombinovat s benzodiazepiny
Antipsychotika atypická	Dávkování	Způsob podání	Vedlejší účinky	Poznámka
Olanzapin	2,5–5 mg každých 12–24 hod	p.o. i.m.	sedace	vyšší věk, delirium nasedající na demenci, hypoaktivní forma deliria – horší odpověď na terapii olanzapinem
Risperidon	0,25–1 mg každých 12–24 hod	p.o.	extrapyramidové při dávkování > 6 mg/den; ortostatická hypotenze	–
Quetiapin	12,5–100 mg každých 12–24 hod	p.o.	sedace; ortostatická hypotenze	může být výhodný u pacientů s poruchami spánkového cyklu
Ziprasidon	10–40 mg každých 12–24 hod	p.o. i.m.	prodloužení QTc intervalu	–
Aripiprazol	5–30 mg každých 24 hod	p.o. i.m.	akatie	limitované množství informací; možný profit u hypoaktivních forem deliria

l.m. – intramuskulární; *i. v.* – intravenózní; *p.o.* – perorální; *s.c.* – subkutánní

Tab. 3. Indikace antipsychotik dle SPC u poruch chování (nejdou uvedeny psychózy a bipolární poruchy)

Antipsychotikum	Indikace dle SPC; „label use“
Haloperidol	Mentální a behaviorální poruchy jako je agresivita, hyperaktivita, sebepoškozování u mentálně retardovaných osob a u osob s organickým poškozením mozku; jako doplněk ke krátkodobé léčbě středně těžké až těžké psychomotorické agitovanosti, excitace, násilného nebo nebezpečného impulzivního chování (tablety, injekce, kapky). Neklid a agitovanost u starších osob (tablety, kapky).
Chlorprothixen	Závažné poruchy chování spojené s agresivitou a vzrušeností, úzkostí a napětím; neklid při organických mozkových lézích; některé stavy chronické úzkosti a psychické tenze; nespavost nereagující na běžnou léčbu, zvláště jestliže se pacient probouzí příliš brzo a pak nemůže usnout (tablety).
Melperon	Abstinenční příznaky při alkoholismu; poruchy chování způsobené mentální retardací; úzkostné neurozy s příznaky vzrušenosti, neklidu a napětí; stavy zmatenosti, úzkosti, vzrušenosti, nočního neklidu a poruchy spánku, zvláště u starších pacientů (tablety).
Tiaprid	Krátkodobá léčba poruch chování ve stáří nebo při chronickém abúzu alkoholu (tablety, kapky, injekce).
Risperidon	Krátkodobá léčba (do 6 týdnů) přetrvávající agrese u pacientů se středně závažnou až závažnou Alzheimerovou demencí, kteří neodpovídají na nefarmakologické postupy a u kterých hrozí riziko sebepoškozování nebo poškození ostatních (tablety, kapky).

SPC – souhrn údajů o přípravku

Tab. 4. Místo antipsychotik ve farmakoterapii nauzey a emezy – paliativní péče v onkologii (4)

Farmakoterapie nauzey a emezy – paliativní péče v onkologii			
Volba antiemetika	Příčina → CNS	Obstrukce GIT → ne	Obstrukce GIT → ano
1.	dexametazon	metoklopramid	haloperidol
2.		haloperidol	dexametazon
3.		olanzapin	oktreotid
4.		setrony	olanzapin
5.		chlorprothixen, levomepromazin	

GIT – gastrointestinální trakt; CNS – centrální nervový systém

mickým lékovým interakcím. Kromě toho se jednotlivá léčiva mezi sebou liší potenciálem k farmakokinetickým lékovým interakcím, kdy v důsledku ovlivnění aktivity enzymů, které jsou zapojeny do metabolismu psychofarmak, může dojít ke zvýšení nebo naopak snížení jejich

účinku. Riziko lékových interakcí a jejich nepříznivého dopadu na pacienta vzrůstá, pokud jsou psychofarmaka kombinována navzájem nebo s další medikací. Celkový přehled možných lékových interakcí psychofarmak s další farmakoterapií používanou v onkologii je nad

rámeček tohoto článku. Bude podtržen dopad podávání enzymových induktorů, které bývají často v medikacích u onkologických pacientů a ve výše zmíněných indikacích, na účinek některých psychofarmak.

Vybrané indikace psychofarmak v onkologii

1. Chemoterapií indukovaná neuropatie (CIPN)

V současné době nelze na základě nedostatku kvalitních důkazů vytvořit doporučené postupy pro podávání tricyklických antidepresiv, gabapentinu a pregabalínu u CIPN. Nicméně vzhledem k prokázané účinnosti těchto léků u jiných neuropatických bolestivých stavů, je lze u pacientů trpících CIPN použít. **Dostupné údaje podporují doporučení pro léčbu duloxetinem u pacientů s CIPN** (1). Důležité je průběžné přehodnocování efektu této terapie. V tabulce 1 jsou pro přehled uvedena léčiva, která se v terapii neuropatické bolesti v ČR používají, a jejich schválené indikace dle souhrnu údajů o přípravku (SPC).

2. Delirium

Delirium je porucha vznikající jako nespecifická odpověď na různé noxy somatického a intoxikačního charakteru, základním rysem je kvalitativní porucha vědomí. Mezi rizikové faktory patří demence, vysazení alkoholu, benzodiazepinů a některých dalších léků, změny v dávkování léčiv, předávkování léčivy i např. v důsledku poruchy eliminace léčiv z organismu, dehydratace, sepse, septický šok, dysbalance vnitřního prostředí, bolest atd. V tabulce 2 jsou uvedena antipsychotika a jejich dávkování v terapii delirií, vedlejší nežádoucí účinky, na které upozorňuje Breitbart a kol. (2) při jejich akutním podání v této indikaci, a způsob podání (2). V tabulce 3 jsou pak pro přehled shrnuty indikace antipsychotik dle SPC („label use“) u poruch chování kromě psychóz a bipolárních poruch.

Haloperidol zůstává zlatým standardem v terapii delirií (2), viz tabulka 2. Jeho působení je hlavně na dopaminových receptorech, ke kterým má velkou afinitu, má dlouhý biologický poločas, k dispozici je řada lékových forem – tablety, kapky, injekce, které umožňují různé způsoby podání – perorální, intramuskulární, ale také subkutánní a intravenózní,

Tab. 5. Antiemetika, lékové formy a způsob podání

„Label use“, účinná látka, a léková forma (v závorce způsob podání)			
Haloperidol inj. (i.m.)	Thiethylperazin tbl. (p.o.), supp. (p.r.), inj. (i.m., i.v.)	Promethazin tbl. (p.o.)	
„Off-label use“, účinná látka, léková forma (v závorce způsob podání)			
Haloperidol tbl., gtt (p.o.), inj. (s.c., i.v.)	Olanzapin tbl. (p.o.), tbl. (dispergovatelné v ústech), inj. (i.m.)	Chlorprothixen tbl. (p.o.)	Levomepromazin tbl. (p.o.), inj. (i.m., i.v.)

Gtt. – kapky; inj. – injekce; i.m. – intramuskulární; i.v. – intravenózní; p.o. – perorální; p.r. – rektální; s.c. – subkután-
ní; supp. – čípek; tbl. – tableta

Gtt. – kapky; inj. – injekce; i.m. – intramuskulární; i.v. – intravenózní; p.o. – perorální; p.r. – rektální; s.c. – subkutánní; supp. – čípek; tbl. – tableta

Tab. 6. Potenciál k lékovým interakcím dexametazonu, fenytoinu a karbamazepinu s léčivými ze skupiny antidepresiv (11)

Antidepresivum	Cytochrom P450	Vliv dexametazonu, fenytoinu a karbamazepinu na účinek antidepresiva
Nortriptylin	substrát 2D6	?
Imipramin	substrát 2C19, 2D6, 3A4	?
Dosulepin	?	?
Amitriptylin	substrát 3A4, 2C19	snížení účinku antidepresiva potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Venlafaxin	–	klinicky významné lékové interakce nejsou pravděpodobné
Duloxetin	substrát 2D6	?
Trazodon	substrát 3A4	snížení účinku antidepresiva potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Mirtazapin	substrát 1A2, 3A4, 2D6	snížení účinku antidepresiva potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Mianserin	substrát 1A2, 2D6	?
Citalopram	–	klinicky významné lékové interakce nejsou pravděpodobné
Sertralin	substrát 2C19 inhibitor 2D6	snížení účinku antidepresiva potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Paroxetin	substrát 2D6 inhibitor 2D6	?
Fluoxetin	substrát 2D6 inhibitor 2D6	?

Tab. 7. Potenciál k lékovým interakcím dexametazonu, fenytoinu a karbamazepinu s léčivými ze skupiny antipsychotik (11, 12)

Antipsychotikum	Enzymy cytochromu P450	Vliv dexametazonu, fenytoinu a karbamazepinu na účinek antipsychotika
Levomepromazin	substrát 1A2, 3A4	snížení účinku antipsychotika potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Chlorprothixen	?	?
Haloperidol	substrát 2D6, 3A4 inhibitor 2D6	snížení účinku antipsychotika potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Melperon	inhibitor 2D6	?
Tiaprid	nemetabolizuje se	klinicky významné lékové interakce nejsou pravděpodobné
Risperidon	substrát 2D6, 3A4	snížení účinku antipsychotika potenciál ke klinicky významné lékové interakci
Olanzapin	substrát 1A2, 2D6	?
Quetiapin	substrát 3A4	snížení účinku antipsychotika potenciál ke klinicky významné lékové interakci

Tab. 8. Příklad medikace s velkým potenciálem vyvolat příznaky serotoninového syndromu

Fentanyl 50 µg/24 hod za 72 hod; gabapentin 600 mg 1–1–1 (až na 3 g/d); venlafaxin 150 mg 1–1–0; amitriptylin 25 mg 0–0–1–1; alprazolam 1 mg při anxietě; zolpidem 10 mg 0–0–0–1; sumatriptan 100 mg – některé dny vyšší dávky až 3–4 tablety; ibuprofen 400 mg

poslední dva uvedené způsoby patří mezi tzv. „off-label use“. Je doporučována monitorace EKG, pokud je haloperidol podáván v dávkách > 5–10 mg, pokud se jedná o pacienta se základním nestabilním kardiálním

onemocněním, o pacienta s elektrolytovými poruchami vnitřního prostředí, s další medikací, která může prodloužit QTc interval, o křehkého geriatrického pacienta a pokud je haloperidol podáván intravenózně.

Tab. 9. Léčiva a látky s potenciálem vyvolat serotoninový syndrom

Mechanismus účinku: inhibice zpětného vychytávání serotoninu
Fluoxetin, paroxetin, sertralin, citalopram, fluvoxamin Venlafaxin, duloxetin Amitriptylin, nortriptylin, klomipramin, imipramin Trazodon Fentanyl, dextromethorfan Kokain Třezalka tečkovaná Tramadol Metadon MDMA (extáze)
Mechanismus účinku: inhibice metabolismu serotoninu
Linezolid Selegilin
Mechanismus účinku: zvýšené uvolňování serotoninu
Amfetaminy L-dopa MDMA (extáze) Etanol Kokain Litium
Mechanismus účinku: agonismus na serotoninových receptorech
Buspiron Triptany Valproová kyselina, karbamazepin Fentanyl LSD

MDMA – 3,4-methylenedioxy-N-methylamfetamin;
LSD – diethylamid kyseliny lysergové

Haloperidol, risperidon, olanzapin a quetiapin jsou stejně efektivní a bezpečné v terapii deliria (3). U pacientů ≥ 75 let nebo tam, kde delirium nasedá na demenci, mohou mít léčiva s anticholinergními účinky – olanzapin (3), ale také levomepromazin nebo benzodiazepiny horší výsledky.

Tiaprid působí antagonisticky na dopaminových receptorech, v nízkých dávkách je jeho působení spíše anxiolytické, podobně jako u sulpiridu a amisulpiridu, což je důsledkem ovlivnění presynaptických D2 autoreceptorů, ve vyšším dávkování se používá pro léčbu poruch chování a deliria. Má krátký poločas a vylučuje se renálně v nezměněné formě, je třeba počítat s kumulací u renální insuficience.

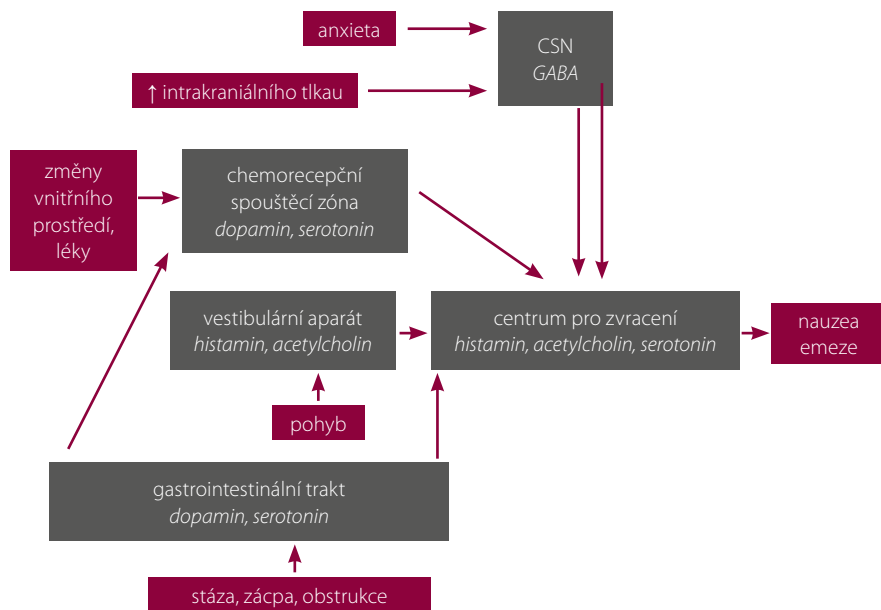
Benzodiazepiny jsou první volbou u deliria, které vzniklo v důsledku odnětí alkoholu nebo benzodiazepinů.

3. Nauzea, emeze

Antipsychotika mají velký potenciál příznivě ovlivňovat nauzeu a zvracení u pacientů v onkologii (4), viz tabulka 4.

Nauzea a zvracení jsou koordinovány: 1) vlákný vagovými – významná serotoninergní

Obr. 1. Příčiny nauzey a emeze (5)



transmise přes 5-HT₃ receptory, a splanchnickými – inervace orgánů dutiny břišní, 2) vlákny vestibulárního systému s bohatou přítomností H₁ a M₁ receptorů, 3) chemorecepční spouštěcí oblastí (area postrema), kde je bohaté zastoupení opioidních, serotoninových a dopaminových receptorů, a 4) centrem pro zvracení, viz obrázek (5).

Studie u 42 pacientů s nádorovým onemocněním léčených perorálním nebo podkožním **haloperidolem** pro nevolnost nesouvisející s chemoterapií prokázala velké procento (74 %) pozitivní odpovědi na terapii (6). Typické výchozí dávky v terapii nevolnosti jsou 0,5 mg každé 4–6 hodin intravenózně nebo subkutánně, haloperidol lze také podávat jako kontinuální infuzi 5–20 mg během 24 hodin (7), s respektováním „off-label“ postupu, viz tabulka 5.

Při nedostatečném efektu haloperidolu lze využít antipsychotika, která ovlivňují více receptorů jako je například **levomepromazin**, **chlorprotixen** nebo **olanzapin**.

Olanzapin byl účinný v profylaxi akutní i opožděné nauzey a emeze indukované chemoterapií (CINV), nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v porovnání s aprepitantem, i když nauzea byla významně lépe kontrolována olanzapinem (8). Americká společnost klinické onkologie (ASCO) doporučuje olanzapin jako doplňkové léčivo pro pacienty, u kterých se objevuje nevolnost a zvracení navzdory optimální antiemetické profylaxi. Toto doporučení je podporováno studií, kde olanzapin vykazoval vyšší účinnost ve srovnání

s metoklopramidem pro léčbu průlomové CINV (9).

U pacientů s parkinsonským syndromem lze volit taková léčiva, která mají minimální vliv na dopaminové receptory např. itoprid, domperidon, prometazin nebo hydroxyzin.

Za příznivým efektem **benzodiazepinů** v profylaxi nauzey a emeze stojí hlavně snížení anxiety, viz ilustrační obrázek 1.

4. Ovlivnění chuti k jídlu

Chuť k jídlu ovlivňují – zvyšují hlavně psychofarmaka, která interagují se serotoninergními 5-HT_{2C} receptory, což jsou z antipsychotik – **olanzapin**, **risperidon** a **haloperidol**, a z antidepresiv – mianserin, **mirtazapin** a amitriptylin (10). Při nasazování léčiva z důvodu ovlivnění – zvýšení chuti k jídlu je třeba zhodnotit stávající medikaci pacienta, abychom předešli duplicitám a farmakodynamickým lékovým interakcím.

Vybrané lékové interakce a jejich důsledky

Spektrum léčiv používaných v onkologii s velkým potenciálem k lékovým interakcím narůstá, patří sem sunitinib, pazopanib, everolimus, enzalutamid atd. Každý pacient by měl mít před nasazením této léčby zhodnocenu stávající medikaci z hlediska lékových interakcí. Stejně by měly být vyhodnocovány lékové interakce v případě, kdy k zavedené onkologické medikaci jsou přidávána nová léčiva, tedy i psychofarmaka. Níže bude upozorněno pouze na tři vybrané oblasti.

1. Kombinace psychofarmak s enzymovými induktory

Dexametazon, fenytoin a karbamazepin

jsou u onkologických pacientů indikovány např. u neuropatické bolesti, u edémů a při epileptických projevech, doprovázejících mozkové nádory a metastázy, patří mezi významné induktory enzymů, které se podílejí na metabolismu řady látek. Po jejich přidání do medikace může dojít během 10–14 dní ke snížení účinku některých léčiv, potenciál k farmakokinetickým interakcím s antidepresivy a antipsychotiky ukazuje tabulka 6 a 7.

2. Serotoninový syndrom

Výskyt serotoninového syndromu je v klinické praxi na jednu stranu přeceňován, na druhou stranu je v některých případech přehlížen, zvláště pokud jsou jeho projevy mírné.

Řada léčiv a dalších látek má potenciál vyvolat serotoninový syndrom, zvláště při jejich předávkování nebo při jejich vzájemných kombinacích. V tabulce 8 je uveden ilustrační příklad medikace, která vedla k projevům serotoninového syndromu, který nebyl dlouho rozpoznán. Mechanismus zvýšení účinku serotoninu v organismu je různý: 1) blokáda zpětného vychytávání serotoninu; 2) inhibice jeho metabolismu; 3) zvýšený výdej serotoninu; 4) agonismus na serotoninových receptorech, viz tabulka 9. V důsledku serotoninového syndromu dochází k poškození duševních funkcí, nestabilitě vegetativních funkcí a neuromuskulární hyperaktivitě, což se projevuje komplexem symptomů: zmateností, agitovaností, anxiétou, deliriem a halucinacemi, v těžkých případech útlumem až komatem, hypertermií, pocením, tachykardií, hypertenzí nebo naopak hypotenzí, zčervenáním obličeje a průjmem, myoklony, hyperreflexií, svalovou rigiditou a svalovým třesem. Při výskytu výše uvedených příznaků je třeba přehodnotit a případně upravit medikaci pacienta.

3. Kombinace léčiv s noradrenergním efektem

Duloxetin a venlafaxin jsou léčiva s noradrenergním efektem, také amitriptylin a nortriptylin působí na noradrenergní transportéry. Mianserin a mirtazapin ovlivňují presynaptické α₂-receptory a zvyšují vyplavování noradrenalinu. Hladiny noradrenalinu zvyšuje i opioidní analgetikum – tapentadol. Při nasa-

zování nového léčiva v indikaci neuropatické bolesti je třeba zhodnotit stávající medikaci pacienta tak, abychom předešli zbytečným kombinacím s duplicitním farmakodynamickým efektem.

LITERATURA

1. Hershman DL, Lacchetti CH, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 1941–1967.
2. Breitbart W, Alici Y. Evidence-Based Treatment of Delirium in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1206–1214.
3. Yoon HJ, Park KM, et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry*. 2013; 13: 240.
4. Gordon P, LeGrand SB, et al. Nausea and vomiting in advanced cancer. *European Journal of Pharmacology* 2014; 722: 187–191.

Závěr

Racionální použití psychofarmak může u onkologických pacientů pomoci zmírnit řadu symptomů, které doprovázejí onkologické onemocnění nebo jeho léčbu. Podmínkou

racionálního využití širokého potenciálu psychofarmak v nepsychiatrických indikacích je jednak znalost jejich farmakologických vlastností a jednak průběžné přehodnocování efektu této medikace.

5. Glare P, Miller J, Nikolova T, et al. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clinical Interventions in Aging*. 2011; 6: 243–259.
6. Hardy JR, O'Shea A, et al. The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2010; 40(1): 111–116.
7. Prommer E. Role of haloperidol in palliative medicine: an update. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012; 29(4): 295–301.
8. Navari RM, Gray SE, et al. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol*. 2011; 9(5): 188–195.
9. Navari RM, Nagy CK, et al. The use of olanzapine versus

- metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2013; 21(6): 1655–1663.
10. Fujáková M, Kopeček M. Antidepresiva – od teorie ke klinické praxi. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(1): 29–37.
11. Prokeš M, Suchopár J. Lékové interakce v psychiatrii – teorie a praxe. *Psychiatrie pro praxi*. 2015; 16(2): 51–56.
12. Wojcikowski J, Basinska A, et al. The influence of amitriptyline and carbamazepine on levomepromazine metabolism in human liver: An in vitro study. *Pharmacological Reports*. 2014; 66: 1122–1126.